

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

世界知的所有権機関

国際事務局

PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願



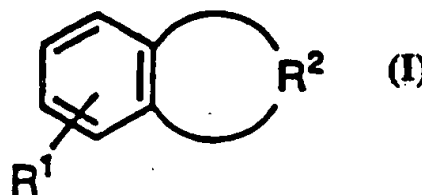
(51) 国際特許分類6 C07D 209/08, 209/12, 209/14, 307/79, 307/80, 307/81, 413/06, A61K 31/34, 31/40, 31/42	A1	(11) 国際公開番号 WO96/20925 (43) 国際公開日 1996年7月11日(11.07.96)
(21) 国際出願番号 PCT/JP96/00011 (22) 国際出願日 1996年1月8日(08.01.96) (30) 優先権データ 特願平7/788 1995年1月6日(06.01.95) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 東レ株式会社(TORAY INDUSTRIES, INC.)(JP/JP) 〒103 東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号 Tokyo, (JP) (71) 出願人 (米国についてのみ) 大野横子(OHNO, Makiko)(JP/JP) (大野清隆(死亡)の相続人) 〒251 神奈川県藤沢市渡内2-20-7 Kanagawa, (JP) (72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 大竹淳之(OHTAKE, Atrushi)(JP/JP) 武田崇弘(TAKEDA, Takahiro)(JP/JP) 山田尚弘(YAMADA, Naohiro)(JP/JP) 〒248 神奈川県鎌倉市津西1-31-22 Kanagawa, (JP) 星 和弘(HOSHI, Kazuhiro)(JP/JP) 〒248 神奈川県鎌倉市津西1-31-17 Kanagawa, (JP)	塚本俊二(TSUKAMOTO, Shunji)(JP/JP) 〒411 静岡県駿東郡長泉町中土狩734-2-8 Shizuoka, (JP) 松本和久(MATSUMOTO, Kazuhisa)(JP/JP) 〒248 神奈川県鎌倉市津西2-3-6 Kanagawa, (JP) 大野道博(OHNO, Michihiro)(JP/JP) 〒248 神奈川県鎌倉市手広1111 Kanagawa, (JP) (72) 発明者 大野清隆(OHNO, Kiyotaka) (死亡、相続人は大野横子) (74) 代理人 弁理士 谷川英次郎(TANIGAWA, Hidejiro) 〒102 東京都千代田区飯田橋4丁目5番12号 岩田ビル6階 谷川国際特許事務所 Tokyo, (JP) (81) 指定国 AU, CN, FI, JP, KR, NO, US, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書	

(54) Title: BENZENE-FUSED HETEROCYCLIC DERIVATIVE AND USE OF THE SAME

(54) 発明の名称 ベンゼン縮合ヘテロ環誘導体及びその用途

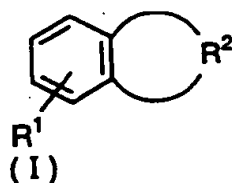
(57) Abstract

A novel compound represented by general formula (I), having a potent TXA₂ receptor antagonism and a PGI₂ receptor agonism, and being useful in the treatment and prevention of diseases in which TXA₂ participates. In said formula, the meaning of each symbol is as defined in the specification.



(57) 要約

強力なTXA₂受容体拮抗作用とPGI₂受容体アゴニスト作用を有しており、TXA₂が関与している疾病の治療及び予防に有効な新規化合物が開示されている。本発明の化合物は、下記一般式(I)で表される。



(なお、式中、各記号の意味は明細書記載の通りである。)

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド
AM	アルメニア	DK	デンマーク	LC	セントルシア	PT	ポルトガル
AT	オーストリア	EE	エストニア	LK	スリランカ	RO	ルーマニア
AU	オーストラリア	ES	スペイン	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
AZ	アゼルバイジャン	FI	フィンランド	LS	レソト	SE	スウェーデン
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	FR	フランス	LT	リトアニア	SG	シンガポール
BB	バルバドス	GB	イギリス	LU	ルクセンブルグ	SI	スロベニア
BE	ベルギー	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SK	スロバキア
BF	ブルキナ・ファソ	GR	ギリシャ	MC	モナコ	SN	セネガル
BG	ブルガリア	GU	グアム	MD	モルドバ共和国	SZ	スワジランド
BR	ブラジル	HN	ホンデュラス	ME	モンテネグロ	TD	チャド
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	MG	マダガスカル	TH	タイ
CA	カナダ	IL	イスラエル	MK	マケドニア共和国	TJ	タジキスタン
CC	中東	IN	インド	ML	マリ	TM	トルクメニスタン
CF	中央アフリカ共和国	IT	イタリア	MN	モンゴル	TR	トルコ
CG	コンゴ	JP	日本	MR	モーリタニア	TT	トリニダード・トバゴ
CH	スイス	KE	ケニア	MX	メキシコ	UA	ウクライナ
CI	コート・ジボアール	KG	キルギスタン	NE	ニジェール	UG	ウガンダ
CM	カメルーン	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NL	オランダ	US	アメリカ合衆国
CN	中国	KR	大韓民国	NO	ノルウェー	UZ	ウズベキスタン
CU	キューバ	KZ	カザフスタン	NZ	ニュージーランド	VN	ベトナム
CV	キューボ共和国						

明細書

ベンゼン縮合ヘテロ環誘導体及びその用途

技術分野

本発明は、新規なベンゼン縮合ヘテロ環誘導体および当該化合物を有効成分とするトロンボキサンA₂（以下「TXA₂」と表す。）受容体拮抗薬に関するものである。

背景技術

1975年にSamuelssonらによって発見されたTXA₂は強い血小板凝集作用ならびに血管平滑筋収縮作用、気管支平滑筋収縮作用を有している
(Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 72, 2994 (1975))。一方これとは逆の作用、すなわち強い血小板凝集抑制作用および血管弛緩作用を持つ化合物としてプロスタグランジンI₂ (PGI₂) が知られている (Nature, 263, 663 (1976))。これら両者は共に、生体内においてはアラキドン酸から合成され、なおかつその作用が強力なことから、TXA₂とPGI₂のバランスが循環系の恒常性の維持に大きく関与していると言われている。そのためこのバランスがTXA₂側に崩れると、血小板の活性化とそれに引き続いて起る血栓の形成、血管の収縮といった現象が起き、このことが狭心症、心筋梗塞といった虚血性心疾患、脳血管障害、腎障害などの循環器系の疾患を発生させる一因と考えられている。さらにTXA₂は強い気管支平滑筋収縮作用を持つことから気管支喘息との関与も考えられている。したがって、狭心症、心筋梗塞といった虚血性心疾患、脳血管障害、腎障害といった循環器系の疾患、あるいは気管支喘息などの治療にはTXA₂の作用を抑制することが有効であると考えられる。これまでに上記のように疾患の発症に関与するTXA₂の作用を抑制する薬剤として、TXA₂受容体拮抗薬 (Circulation, 81, Suppl I, I-69 (1990). Medicinal Research Reviews, 11, 503 (1991))、TXA₂合成酵素阻害薬が報告されている。
しかしながら現在のところTXA₂の作用を抑制する薬剤として十分な効果を持つものはない。

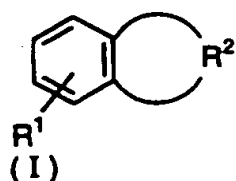
発明の開示

従って、本発明は、優れたTXA₂受容体拮抗薬を提供することをその課題と

する。

本発明者らは、新規の構造を有するTXA₂受容体拮抗薬を探索した結果、強力なTXA₂受容体拮抗作用を有するベンゼン縮合ヘテロ環誘導体を見出し、本発明を完成した。

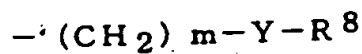
- 5 すなわち本発明は一般式 (I)



- 10 [式 (I) 中、R¹は-X-(CH₂)_nCOOR³ (式中、Xは-O-、-S-、又は-CH₂-であり、R³は水素、炭素数1から5の低級アルキル、薬理学的に許容される塩を与える原子又は基であり、nは1から3の整数を表す) であり、

R²は

- i) -CR⁴=CR⁵-O-
 15 ii) -CR⁵=CR⁴-O-、又は
 iii) -NR⁴-CR⁵R⁶-CHR⁷-
 (式中R⁴は



(式中、mは1から4の整数を表す。

- 20 Yは

- 1) -O-
 2) -CH₂-
 3) -S(O)_p- (pは0から2の整数を表す)、
 4) -CO-

- 25 5) -CH(OH)-

- 6) -NR⁹SO₂-

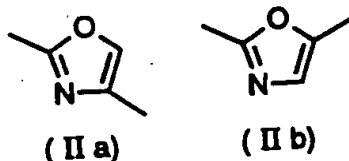
(式中R⁹は

- a) 水素

- b) 炭素数 1 から 5 のアルキル
- c) (置換されていても良い) フェニル又は
- d) (置換されていても良い) フェニル基で置換された炭素数 1 から 5 のアルキルである)

- 5 7) $-NR^9CO-$ (R^9 は前記定義に同じ)
- 8) $-CONR^9-$ (R^9 は前記定義に同じ)
- 9) $-NR^9-$ (R^9 は前記定義に同じ)
- 10) $-O-N=CR^9-$ (R^9 は前記定義に同じ) 又は
- 11) 式(II)

10



であり、

15

R^8 は

- 1) フェニル、チエニル、フリル、ナフチル又は炭素数 3 から 8 のシクロアルキル
- 2) 置換フェニル、置換チエニル、置換フリル又は置換ナフチル
- 3) (置換されていても良い) フェニル基、(置換されていても良い) チエニル基、(置換されていても良い) フリル基、(置換されていても良い) ナフチル基、炭素数 3 から 8 のシクロアルキル基、フェノキシ基から選ばれた 1 つ又は 2 つの置換基で置換された炭素数 1 から 5 のアルキル
- 4) (置換されていても良い) フェニル基、(置換されていても良い) チエニル基、(置換されていても良い) フリル基、(置換されていても良い) ナフチル基、炭素数 3 から 8 のシクロアルキル基、フェノキシ基から選ばれた 1 つ又は 2 つの置換基で置換された炭素数 2 から 5 のアルケニル

20

25

5) (置換されていても良い) フェニル基、(置換されていても良い) チ
エニル基、(置換されていても良い) フリル基、(置換されていても
良い) ナフチル基、炭素数3から8のシクロアルキル基、フェノキシ
基から選ばれた1つ又は2つの置換基で置換された炭素数3から5の
アルキニル

6) (置換されていても良い) フェニル基、(置換されていても良い) チ
エニル基、(置換されていても良い) フリル基、(置換されていても
良い) ナフチル基、炭素数3から8のシクロアルキル基、フェノキシ
基から選ばれた1つ又は2つの置換基で置換された炭素数2から8の
アルコキシアルキル

7) (置換されていても良い) フェニル基、(置換されていても良い) チ
エニル基、(置換されていても良い) フリル基、(置換されていても
良い) ナフチル基、炭素数3から8のシクロアルキル基、フェノキシ
基から選ばれた1つ又は2つの置換基で置換された炭素数1から5の
ヒドロキシアルキル

8) (置換されていても良い) フェニル基、(置換されていても良い) チ
エニル基、(置換されていても良い) フリル基、(置換されていても
良い) ナフチル基、炭素数3から8のシクロアルキル基、フェノキシ
基から選ばれた1つ又は2つの置換基で置換された炭素数2から8の
アルキルチオアルキル又は

9) (置換されていても良い) フェニル基、(置換されていても良い) チ
エニル基、(置換されていても良い) フリル基、(置換されていても
良い) ナフチル基、炭素数3から8のシクロアルキル基、フェノキシ
基から選ばれた1つ又は2つの置換基で置換された炭素数1から5の
アミノアルキル

10) $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{10}$ (R^{10} は(置換されていても良い) フェニ
ル、1つ又は2つの(置換されていても良い) フェニル基で置換され
た炭素数1から5のアルキルである) であり、

R⁵は

- 1) 水素
- 2) 炭素数1から5のアルキル
- 3) 炭素数1から5のヒドロキシアルキル又はアセトキシアルキル
- 5 4) 1つ又は2つの(置換されていても良い)フェニル基で置換された炭素数1から5のアルキル
- 5) 1つ又は2つの(置換されていても良い)フェニル基で置換された炭素数2から8のアルコキシアルキルであり、

R⁶, R⁷は水素又は、R⁶とR⁷で共有結合して二重結合を表す)である]
10 で表されるベンゼン縮合ヘテロ環誘導体を提供する。

本発明はさらに、上記本発明の化合物を有効成分として含有するTXA₂受容体拮抗薬を提供する。

本発明の化合物は、強力なTXA₂受容体拮抗作用及びPGI₂受容体アゴニスト作用を有しており、TXA₂が関与する疾病の治療及び予防薬として有効である。

15 発明を実施するための最良の形態

上述のように、本発明の化合物は上記一般式(I)で表されるものである。

一般式(I)中、R¹及びR²の意味するところは上記した通りであるが、これらについてさらに詳細に説明する。なお、本明細書において、例えば「低級アルキル基」などの「低級」という語は、特に断りがない限り炭素数1～5を意味する。
20

R³が薬理学的に許容される陽イオンの場合には、金属陽イオン、アンモニウム、アミン陽イオン又は第4級アンモニウム陽イオンがあり、特に好ましい金属陽イオンはアルカリ金属類、例えばリチウム、ナトリウム、カリウム及びアルカリ土類金属、例えばマグネシウム、カルシウムから誘導されるものである。勿論、
25 その他の金属、例えばアルミニウム、亜鉛、または鉄の陽イオン型も本発明に含まれる。

薬理学的に許容されるアミン陽イオンは、第1級、第2級又は第3級アミンから誘導されるものである。適当なアミンの例は、メチルアミン、ジメチルアミン、

トリエチルアミン、エチルアミン、ジブチルアミン、トリイソプロピルアミン、
N-メチルヘキシルアミン、デシルアミン、ドデシルアミン、アリルアミン、ク
ロチルアミン、シクロペンチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、ベンジルアミ
ン、ジベンジルアミン、 α -フェニルエチルアミン、 β -フェニルエチルアミン、
5 エチレンジアミン、ジエチレントリアミン、または18個までの炭素原子を含有
する同様な、脂肪族、脂環式及び複素環式アミン類、例えば1-メチルピペリジ
ン、4-エチルモルホリン、1-イソプロピルピロリジン、2-メチルピロリジ
ン、4-ジメチルピペラジン、2-メチルピペリジン等、更に水溶性またはは親
水性基を含有するアミン類、例えばモノ-、ジ-またはトリエタノールアミン、
10 エチルジエチルアミン、N-ブチルエタノールアミン、2-アミノ-1-ブタノ
ール、2-アミノ-2-エチル-1, 3-プロパンジオール、トリス (ヒドロキ
シメチル) アミノメタン、N-フェニルエタノールアミン、N- (p-tert
-アミノフェニル) ジエタノールアミン、ガラクタミン、N-メチルグルタミン、
N-メチルグルコサミン、エフェドリン、フェニルエフリン、エピネフリン、ブ
15 ロカイン等、更には塩基性アミノ酸、具体的にはリジン、アルギニン等である。
R³が炭素数1~5のアルキルを表す例としては、メチル、エチル、プロピル、
ブチル、ペンチル、イソプロピル、sec-ブチル、t-ブチル、イソブチル、
1-メチルブチル、3-メチルブチル、2, 2-ジメチルプロピル等をあげるこ
とができる。

20 R⁵が炭素数1から5のアルキルを表す例としては、メチル、エチル、プロピ
ル、ブチル、ペンチル、イソプロピル、sec-ブチル、t-ブチル、イソブチ
ル等をあげることができる。

R⁵が炭素数1から5のヒドロキシアルキルを表す例としては、ヒドロキシメ
チル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシ-1-メ
25 チルエチル、3-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシプロピル、1-ヒドロキ
シプロピル、4-ヒドロキシペンチル、5-ヒドロキシブチル等をあげることが
できる。

R⁵が1つ又は2つの (置換されていても良い) フェニル基で置換された炭素

数1から5のアルキルを表す例としては、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、フェニルペンチル、ジフェニルメチル、2、2-ジフェニルエチル、1、3-ジフェニルプロピル、3、3-ジフェニルプロピル、3、3-ジフェニル-2-メチルプロピル、3、3-ジフェニルブチル、1、4-ジフェニルブチル、2、4-ジフェニルブチル、3、4-ジフェニルブチル、4、4-ジフェニルブチル、4、4-ジフェニル-2-メチルブチル、4、4-ジフェニル-3-メチルブチル、4、4-ジフェニルペンチル、1、5-ジフェニルペンチル、4、5-ジフェニルペンチル、5、5-ジフェニルペンチル等をあげることができる。

10 R⁵が1つ又は2つの(置換されていても良い)フェニル基で置換された炭素数2から8のアルコキシアルキルを表す例としては、ベンジロキシエチル、3-メトキシ-3-フェニルプロピル、2-(ジフェニルメトキシ)-2-メチルエチル、2-(ジフェニルメトキシ)-1-メチルエチル、3-(ジフェニルメトキシ)プロピル、4-(ジフェニルメトキシ)ブチル、5-(ジフェニルメトキシ)ペンチル、6-(ジフェニルメトキシ)ヘキシル、7-(ジフェニルメトキシ)ヘプチル、2-(2、2-ジフェニルエトキシ)エチル、(ジフェニルエトキシ)プロピル、4-(2、2-ジフェニルエトキシ)ブチル、6-(2、2-ジフェニルエトキシ)ヘキシル等をあげることができる。

20 R⁵中のフェニル基の置換基の例としては、低級アルキル、フェニル、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、フェノキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、アミノ、低級アルキルアミノ等を挙げることができ、好ましい低級アルキルとしてメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル等を挙げることができ、好ましい低級アルキルオキシとしてメトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、ブチルオキシ、イソブチルオキシ、sec-ブチルオキシ、t-ブチルオキシ、ペンチルオキシ等を挙げることができ、好ましいハロゲンとしてフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等を挙げることができ、好ましい低級アルキルアミノとして、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、ジイソプロピルア

ミノ、ジエーブチルアミノ等を挙げることができる。

R⁸中のチエニルは、2-チエニル又は3-チエニルであり、フリルは、2-フリル又は3-フリルであり、ナフチルは、1-ナフチル又は2-ナフチルである。

- 5 R⁸が(置換されていても良い)フェニル基、(置換されていても良い)チエニル基、(置換されていても良い)フリル基、(置換されていても良い)ナフチル基、炭素数3から8のシクロアルキル基、フェノキシ基から選ばれた1つ又は2つの置換基で置換された炭素数1から5のアルキルを表す例としては、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、フェニルペンチル、ジ
- 10 フェニルメチル、2、2-ジフェニルエチル、1、3-ジフェニルプロピル、3、3-ジフェニルプロピル、3、3-ジフェニル-2-メチルプロピル、3、3-ジフェニルブチル、1、4-ジフェニルブチル、2、4-ジフェニルブチル、3、4-ジフェニルブチル、4、4-ジフェニルブチル、4、4-ジフェニル-2-メチルブチル、4、4-ジフェニル-3-メチルブチル、4、4-ジフェニルペ
- 15 ンチル、1、5-ジフェニルペンチル、4、5-ジフェニルペンチル、5、5-ジフェニルペンチル、2-チエニルメチル、3-チエニルメチル、2-フリルメチル、3-フリルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、フェノキシメチル、フェニル(2-チエニル)メチル、フェニル(2-フリル)メチル、ビス(2-チエニル)メチル、
- 20 ビス(2-フリル)メチル、ジシクロヘキシルメチル等をあげることができる。

- R⁸が(置換されていても良い)フェニル基、(置換されていても良い)チエニル基、(置換されていても良い)フリル基、(置換されていても良い)ナフチル基、炭素数3から8のシクロアルキル基、フェノキシ基から選ばれた1つ又は2つの置換基で置換された炭素数2から5のアルケニルを表す例としては、2-
- 25 フェニルビニル、3-フェニル-2-プロペニル、2-フェニル-1-メチルビニル、4-フェニル-3-ブテニル、5-フェニル-4-ペンテニル、2、2-ジフェニルビニル、3、3-ジフェニル-2-プロペニル、3、3-ジフェニル-1-プロペニル、4、4-ジフェニル-3-ブテニル、1、4-ジフェニル-

3-ブテニル、2、4-ジフェニル-3-ブテニル、3、4-ジフェニル-2-ブテニル、4、4-ジフェニル-2-ブテニル、4、4-ジフェニル-2-メチル-3-ブテニル、4、4-ジフェニル-3-メチル-3-ブテニル、5、5-ジフェニル-4-ペンテニル、1、5-ジフェニル-4-ペンテニル、
5 5-ジフェニル-3-ペンテニル、4、4-ジフェニル-2-ペンテニル、3、3-ビス(2-チエニル)-2-プロビニル、3、3-ビス(2-フリル)-2-プロビニル、3、3-ビス(1-ナフチル)-2-プロビニル、4-シクロペンチル-2-ブテニル、4-フェノキシ-2-ブテニル等をあげることができる。

R⁸が(置換されていても良い)フェニル基、(置換されていても良い)チエニル基、(置換されていても良い)フリル基、(置換されていても良い)ナフチル基、炭素数3から8のシクロアルキル基、フェノキシ基から選ばれた1つ又は2つの置換基で置換された炭素数3から5のアルキニルを表す例としては、3-フェニル-2-プロビニル、4-フェニル-2-ブチニル、5-フェニル-3-ペンチニル、3、3-ジフェニル-1-プロビニル、3、3-ジフェニル-1-ブチニル、4、4-ジフェニル-2-ブチニル、5、5-ジフェニル-3-ペンチニル、4、4-ビス(2-チエニル)-2-ブチニル、4、4-ビス(2-フリル)-2-ブチニル、4、4-ビス(1-ナフチル)-2-ブチニル、4、4-ジシクロヘキシル-2-ブチニル、4-フェノキシ-2-ブチニル、等をあげることができる。

20 R⁸が(置換されていても良い)フェニル基、(置換されていても良い)チエニル基、(置換されていても良い)フリル基、(置換されていても良い)ナフチル基、炭素数3から8のシクロアルキル基、フェノキシ基から選ばれた1つ又は2つの置換基で置換された炭素数2から8のアルコキシアルキルを表す例としては、2-ベンジルオキシエチル、3-メトキシ-3-フェニルプロピル、2-
25 (ジフェニルメトキシ)-1-メチルエチル、3-(ジフェニルメトキシ)プロピル、4-(ジフェニルメトキシ)ブチル、5-(ジフェニルメトキシ)ペンチル、6-(ジフェニルメトキシ)ヘキシル、7-(ジフェニルメトキシ)ヘプチル、2-(2、2-ジフェニルエトキシ)エチル、3-(2、2-ジフェニルエトキシ)

シ) プロピル、4- (2, 2-ジフェニルエトキシ) ブチル、6- (2, 2-ジフェニルエトキシ) ヘキシル、3- (ビス (2-チエニル) メトキシ) プロピル、3- (ビス (2-フリル) メトキシ) プロピル、3- (ビス (1-ナフチル) メトキシ) プロピル、3- (ジシクロヘキシルメトキシ) プロピル、3- (フェノキシメトキシ) プロピル等をあげることができる。

5 R 8が (置換されていても良い) フェニル基、 (置換されていても良い) チエニル基、 (置換されていても良い) フリル基、 (置換されていても良い) ナフチル基、炭素数3から8のシクロアルキル基、フェノキシ基から選ばれた1つ又は2つの置換基で置換された炭素数1から5のヒドロキシアルキルを表す例として
10 は、2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル、1-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル、2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル、3, 3-ジフェニル-2-ヒドロキシプロピル、3, 3-ジフェニル-2-メチル-2-ヒドロキシプロピル、4, 4ジフェニル-2-ヒドロキシブチル、4, 4ジフェニル-3-ヒドロキシブチル、4, 4ジフェニル-3-メチル-2-ヒドロキシブチル、5, 5-ジ
15 フェニル-2-ヒドロキシペンチル、5, 5-ジフェニル-3-ヒドロキシペンチル、1-ヒドロキシ-3- (2-チエニル) プロピル、1-ヒドロキシ-3- (2-フリル) プロピル、1-ヒドロキシ-3- (1-ナフチル) プロピル、1-ヒドロキシ-3-シクロヘキシルプロピル、1-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピル等をあげることができる。

20 R 8が (置換されていても良い) フェニル基、 (置換されていても良い) チエニル基、 (置換されていても良い) フリル基、 (置換されていても良い) ナフチル基、炭素数3から8のシクロアルキル基、フェノキシ基から選ばれた1つ又は2つの置換基で置換された炭素数2から8のアルキルチオアルキルを表す例としては、2- (ジフェニルメチルチオ) エチル、3- (ジフェニルメチルチオ) プロ
25 ピル、5- (ジフェニルメチルチオ) ペンチル、2- (2-ジフェニルエチルチオ) エチル、3- (2-ジフェニルエチルチオ) プロピル、2- (ビス (2-チエニル) メチルチオ) エチル、2- (ビス (2-フリル) メチルチオ) エチル、2- (ビス (1-ナフチル) メチルチオ) エチル、2- (ジシクロヘキシルメチ

ルチオ) エチル、2- (フェノキシメチルチオ) エチル等をあげることができる。

R⁸が(置換されていても良い)フェニル基、(置換されていても良い)チエニル基、(置換されていても良い)フリル基、(置換されていても良い)ナフチル基、炭素数3から8のシクロアルキル基、フェノキシ基から選ばれた1つ又は
5 2つの置換基で置換された炭素数1から5のアミノアルキルを表す例としては、ジフェニルアミノメチル、2- (ジフェニルアミノ) エチル、3- (ジフェニルアミノ) プロピル、4- (ジフェニルアミノ) ブチル、5- (ジフェニルアミノ) ペンチル、2- (ビス (2-チエニル) アミノ) エチル、2- (ビス (2-フリル) アミノ) エチル、2- (ビス (1-ナフチル) アミノ) エチル、2-
10 (ジシクロヘキシルアミノ) エチル等をあげることができる。

R⁸中のフェニル基、ナフチル基、フリル基、チエニル基の置換基の例として、低級アルキル、フェニル、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、フェノキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、アミノ、低級アルキルアミノ等を
15 挙げることができ、好ましい低級アルキルとしてメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、ペンチルなどを挙げる
ことができ、好ましい低級アルキルオキシとしてメトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、ブチルオキシ、イソブチルオキシ、sec-ブチルオキシ、
tert-ブチルオキシ、ペンチルオキシ等を挙げる
ことができ、好ましいハロゲンとしてフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等を挙げる
ことができ、好ましい低級アルキルアミノとして、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチル
20 アミノ、ジイソプロピルアミノ、ジ-tert-ブチルアミノなどを挙げる
ことができる。

R⁹が炭素数1から5のアルキルを表す例としては、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、イソプロピル、sec-ブチル、tert-ブチル、イソブチル
25 等をあげることができる。

R⁹が(置換されていても良い)フェニル基で置換された炭素数1から5のアルキルを表す例としては、ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル等をあげることができる。

R⁹中のフェニル基の置換基の例として、低級アルキル、フェニル、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、フェノキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、アミノ、低級アルキルアミノなどを挙げることができ、好ましい低級アルキルとしてメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル等を挙げることができ、好ましい低級アルキルオキシとしてメトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、ブチルオキシ、イソブチルオキシ、sec-ブチルオキシ、t-ブチルオキシ、ペンチルオキシなどを挙げることができ、好ましいハロゲンとしてフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等を挙げることができ、好ましい低級アルキルアミノとして、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ジ-t-ブチルアミノなどを挙げることができる。

R¹⁰が1つ又は2つの（置換されていても良い）フェニル基で置換された炭素数1から5のアルキルを表す例としては、ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル、ジフェニルメチル、2,2-ジフェニルエチル、1,3-ジフェニルプロピル、3,3-ジフェニルプロピル、3,3-ジフェニル-2-メチルプロピル、3,3-ジフェニルブチル、1,4-ジフェニルブチル、2,4-ジフェニルブチル、3,4-ジフェニルブチル、4,4-ジフェニルブチル、4,4-ジフェニル-2-メチルブチル、4,4-ジフェニル-3-メチルブチル、4,4-ジフェニルペンチル、1,5-ジフェニルペンチル、4,5-ジフェニルペンチル、5,5-ジフェニルペンチル等をあげることができる。

前記一般式（I）で表される化合物の中には、不斉炭素および幾何異性体が存在するものがあるが、本発明の一般式（I）のなかには可能なすべての立体異性体および幾何異性体が含まれる。

次に本発明化合物の具体例の一部を列記するが、本発明はこれによってなんら制限を受けるものではない。

(3-((フェノキシアセチルアミノ)メチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸

- (3-((2-フェノキシエチルスルホニルアミノ)メチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸
- (3-((フェニルスルホニルアミノ)メチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸
- 5 (3-((ベンジルスルホニルアミノ)メチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸
- (3-((2-フェニルエチルスルホニルアミノ)メチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸
- (3-((3-フェニルプロピルスルホニルアミノ)メチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸
- 10 (3-((4-フェニルブチルスルホニルアミノ)メチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸
- (3-((5-フェニルペンチルスルホニルアミノ)メチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸
- 15 (3-((2-ナフチルスルホニルアミノ)メチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸
- (3-((ベンジルスルホニルアミノ)メチル)-2-メチルベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸
- (3-((2-フェニルエチルスルホニルアミノ)メチル)-2-メチルベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸
- 20 (3-((3-フェニルプロピルスルホニルアミノ)メチル)-2-メチルベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸
- (3-((2-フェニルエチルスルホニルアミノ)メチル)-2-イソプロピルベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸
- 25 (3-(2-(ベンジルスルホニルアミノ)エチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸
- (3-(2-(N-ベンジルベンジルスルホニルアミノ)エチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸

- (3-(2-(ベンジルスルホニルアミノ)エチル)-2-メチルベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸
- (3-(2-(2-フェニルエチルスルホニルアミノ)エチル)-2-メチルベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸
- 5 (3-(2-(2,2-ジフェニルエチルスルホニルアミノ)エチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸
- (3-(2-(3,3-ジフェニルプロピルスルホニルアミノ)エチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸
- (3-(2-(2-フェニルエチルチオ)エチル)-2-メチルベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸
- 10 (3-(2-(2-フェニルエチルスルフィニル)エチル)-2-メチルベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸
- (3-(2-(2-フェニルエチルスルホニル)エチル)-2-メチルベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸
- 15 (3-(2-(ジフェニルメチリデンアミノオキシ)エチル)-2-メチルベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸
- (3-(4-フェニルオキサゾール-2-イル)メチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸
- (3-(4-(2-フェニルエチル)オキサゾール-2-イル)メチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸
- 20 (3-(2-(3-フェニルプロピルオキシ)エチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸
- (3-(2-ベンジルオキシエチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸
- (3-(2-(ジフェニルメトキシ)エチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸
- 25 (3-(2-(3,3-ジフェニルプロピルオキシ)エチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸
- (3-(2-(4-フェニルベンジルオキシ)エチル)ベンゾフラン-7-イル

ルオキシ) 酢酸

(3-(2-(2-オキソ-2-フェニルエトキシ) エチル) ベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸

5 (3-(3,3-ジフェニルプロピルオキシ) メチル) ベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸

(3-(2,2-ジフェニルエトキシ) メチル) ベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸

(3-(ジフェニルメトキシメチル) ベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸

10 (3-(2-フェニルプロピルオキシ) メチル) ベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸

(3-(1-ベンジル-2-フェニルエトキシ) メチル) ベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸

(3-(1-メチル-2-フェニルエトキシ) メチル) ベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸

15 (3-(2-フェニル-2-メトキシ-1-メチルエトキシ) メチル) ベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸

(3-(2-フェニルブチルオキシ) メチル) ベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸

20 (3-(2-フェノキシエトキシ) メチル) ベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸

(3-(2-(ジフェニルメトキシ) エトキシ) メチル) ベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸

(3-(2-メチル-2-フェノキシプロピルオキシ) メチル) ベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸

25 (3-(2-(2-(ジフェニルメトキシ) エトキシ) エチル) ベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸

(3-(3-(ジフェニルメトキシ) プロピルオキシ) メチル) ベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸

- (3 - (2 - (ジフェニルメチルスルホニル) エチル) ベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸
- (3 - (2 - (ジフェニルメチルチオ) エチル) ベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸
- 5 (3 - (2 - (ビス (4-メトキシフェニル) メチルチオ) エチル) ベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸
- (3 - (2 - (ビス (4-ヒドロキシフェニル) メチルチオ) エチル) ベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸
- (3 - (2 - (ビス (4-クロロフェニル) メチルチオ) エチル) ベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸
- 10 (3 - (2 - (ビス (4-フルオロフェニル) メチルチオ) エチル) ベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸
- (3 - (2 - (ジフェニルメチルチオ) エチル) ベンゾフラン-6-イルオキシ) 酢酸
- 15 (3 - ((3, 3-ジフェニルプロピルチオ) メチル) ベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸
- (3 - (3 - (ジフェニルメチルチオ) プロピル) ベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸
- (3 - (3 - (2, 2-ジフェニルエチルチオ) プロピル) ベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸
- 20 (3 - (3 - (3, 3-ジフェニルプロピルチオ) プロピル) ベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸
- (3 - ((ジフェニルメチルチオ) メチル) ベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸
- 25 (3 - ((2, 2-ジフェニルエチルチオ) メチル) ベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸
- (3 - (2 - (2, 2-ジフェニルエチルチオ) エチル) ベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸

- (3-(2-(3,3-ジフェニルプロピルチオ)エチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸
- (3-(2-(ジフェニルメチルチオ)エチル)-2-メチルベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸
- 5 (3-(2-(ジフェニルメチルチオ)エチル)-2-ヒドロキシメチルベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸
- (3-(2-(ジフェニルメチルチオ)エチル)-2-(2-ヒドロキシエチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸
- (3-(2-(ジフェニルメチルチオ)エチル)-2-(3-ヒドロキシプロ
- 10 ビル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸
- (3-((3,3-ジフェニル-2-プロペニルオキシ)メチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸
- (3-((2-(ジフェニルアミノ)エトキシ)メチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸
- 15 (3-((2-(ジフェニルメトキシ)プロピルオキシ)メチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸
- (3-((1-メチル-2-(ジフェニルメトキシ)エトキシ)メチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸
- (3-(2-ヒドロキシ-5,5-ジフェニルプロピル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸
- 20 (2-((3,3-ジフェニルプロピルオキシ)メチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸
- (2-((2,2-ジフェニルエトキシ)メチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸
- 25 (2-((3-(ジフェニルメトキシ)プロピルオキシ)メチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸
- (2-((2-(ジフェニルメトキシ)エトキシ)メチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸

- (2- (ジフェニルメトキシメチル) ベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸
- (1- (2- (p-トリルスルホニルアミノ) エチル) インドール-4-イル
オキシ) 酢酸
- (1- (2- (2-フェニルエチルスルホニルアミノ) エチル) インドール-
5 4-イルオキシ) 酢酸
- (1- (2- (フェニルスルホニルアミノ) エチル) インドール-4-イルオ
キシ) 酢酸
- (1- (2- (ベンジルスルホニルアミノ) エチル) インドール-4-イルオ
キシ) 酢酸
- 10 (1- (2- (3-フェニルプロピルオキシ) エチル) インドール-4-イル
オキシ) 酢酸
- (1- (2- (2-フェニルエトキシ) エチル) インドール-4-イルオキシ
シ) 酢酸
- (1- (2- (2, 2-ジフェニルエトキシ) エチル) インドール-4-イル
15 オキシ) 酢酸
- (1- (2- (ジフェニルメトキシ) エチル) インドール-4-イルオキシ)
酢酸
- (1- (2- (3, 3-ジフェニルプロピルオキシ) エチル) インドール-4
-イルオキシ) 酢酸
- 20 (1- (5-フェニルペンチル) インドール-4-イルオキシ) 酢酸
- (1- (2- (ジフェニルメチルチオ) エチル) インドール-4-イルオキシ
シ) 酢酸
- (1- (4, 4-ジフェニルブチル) インドール-4-イルオキシ) 酢酸
- (1- (2- (N- (ジフェニルメチル) アミノ) エチル) インドール-4-
25 イルオキシ) 酢酸
- (1- (2- (N, N-ジベンジルアミノ) エチル) インドール-4-イルオ
キシ) 酢酸
- (1- (2- (ジフェニルメチルチオ) エチル) インドリン-4-イルオキシ)

シ) 酢酸

(1 - (2 - (ジフェニルメトキシ) エチル) インドリン-4-イルオキシ)

酢酸

(1 - (2 - (2, 2-ジフェニルエトキシ) エチル) インドリン-4-イル

5 オキシ) 酢酸

(1 - (2 - (3, 3-ジフェニルプロピルオキシ) エチル) インドリン-4-イルオキシ) 酢酸、

3 - (3 - (2-ジフェニルメトキシエチル) ベンゾフラン-7-イルオキシ) プロピオン酸

10 4 - (3 - (2-ジフェニルメトキシエチル) ベンゾフラン-7-イルオキシ) 酪酸

(3 - (2-ジフェニルメトキシエチル) ベンゾフラン-7-イルチオ) 酢酸

3 - (3 - (2-ジフェニルメトキシエチル) ベンゾフラン-7-イルチオ) プロピオン酸

15 4 - (3 - (2-ジフェニルメトキシエチル) ベンゾフラン-7-イルチオ) 酪酸

3 - (3 - (2-ジフェニルメトキシエチル) ベンゾフラン-7-イル) プロピオン酸

4 - (3 - (2-ジフェニルメトキシエチル) ベンゾフラン-7-イル) 酪酸

20 5 - (3 - (2-ジフェニルメトキシエチル) ベンゾフラン-7-イル) 吉草酸

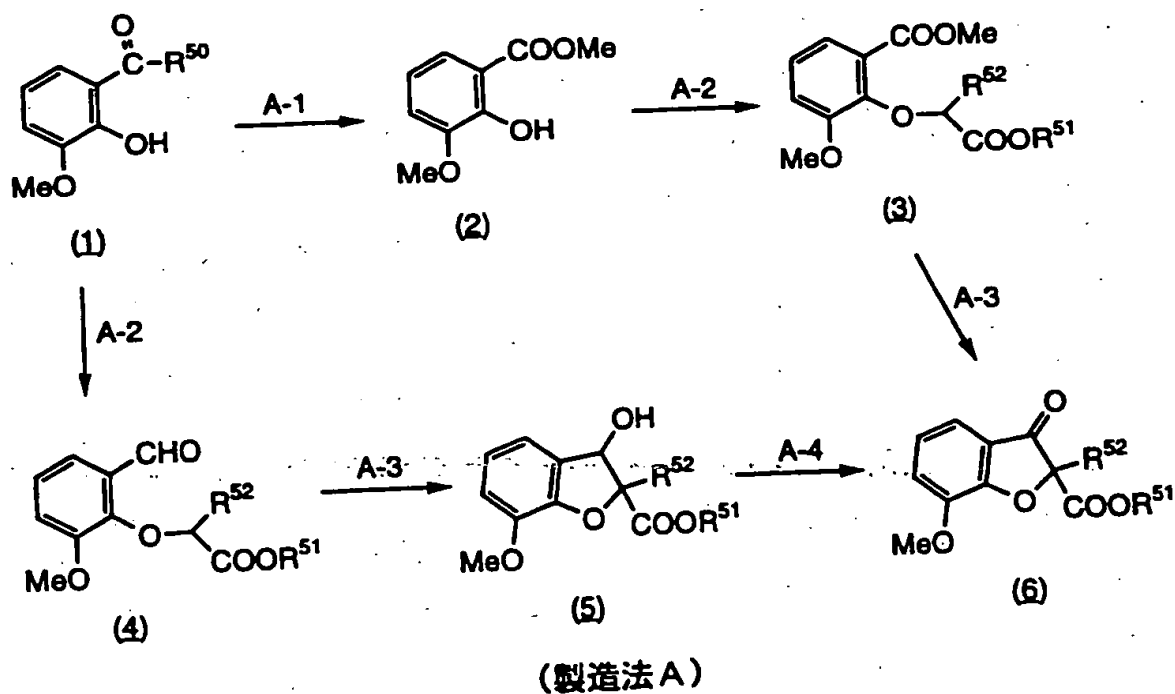
及びこれらのメチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、イソプロピルエステル、ブチルエステル、t-ブチルエステル、ペンチルエステル等をあげることができる。

次に本発明に含まれる化合物の一部のものについて製造法の一例を示すが、本発明の範囲はこれによってなんら制限を受けるものではない。

本発明に含まれる化合物のうち、 R^1 が $-OCH_2COOH$ または $-OCH_2COOMe$ であり、 R^2 が $-CR^4=CR^5-O-$ である化合物のうち R^4 が前記定義に同じであり、 R^5 が水素または炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のヒドロキシアルキルである化合物は製造法Aに示す方法によって製造することができる中間体(6)を出発原料として製造することができる。

なお、下記の工程において、反応温度が特に記載されていないものは、室温で反応を行なうことが可能なものである。

10 【反応式1】



25 (式中 R^{50} は水素または水酸基、 R^{51} は炭素数1から5のアルキル、 R^{52} は水素または炭素数1から5のアルキルを表す。)

製造法Aの原料としては、市販で容易に入手可能な α -バニリン($R^{50}=H$)または3-メトキシサリチル酸($R^{50}=OH$)を用いることができる。

工程A-1は3-メトキシサリチル酸のエステル化工程である。本工程は、種

々のエステル化反応を用いることができるが、メタノール中、触媒量の酸と共に加熱することによって容易に達成することができる。反応温度は30℃からメタノールの還流温度が好ましい。酸触媒としては塩酸、硫酸、p-トルエンスルホン酸が最も好ましく用いられる。

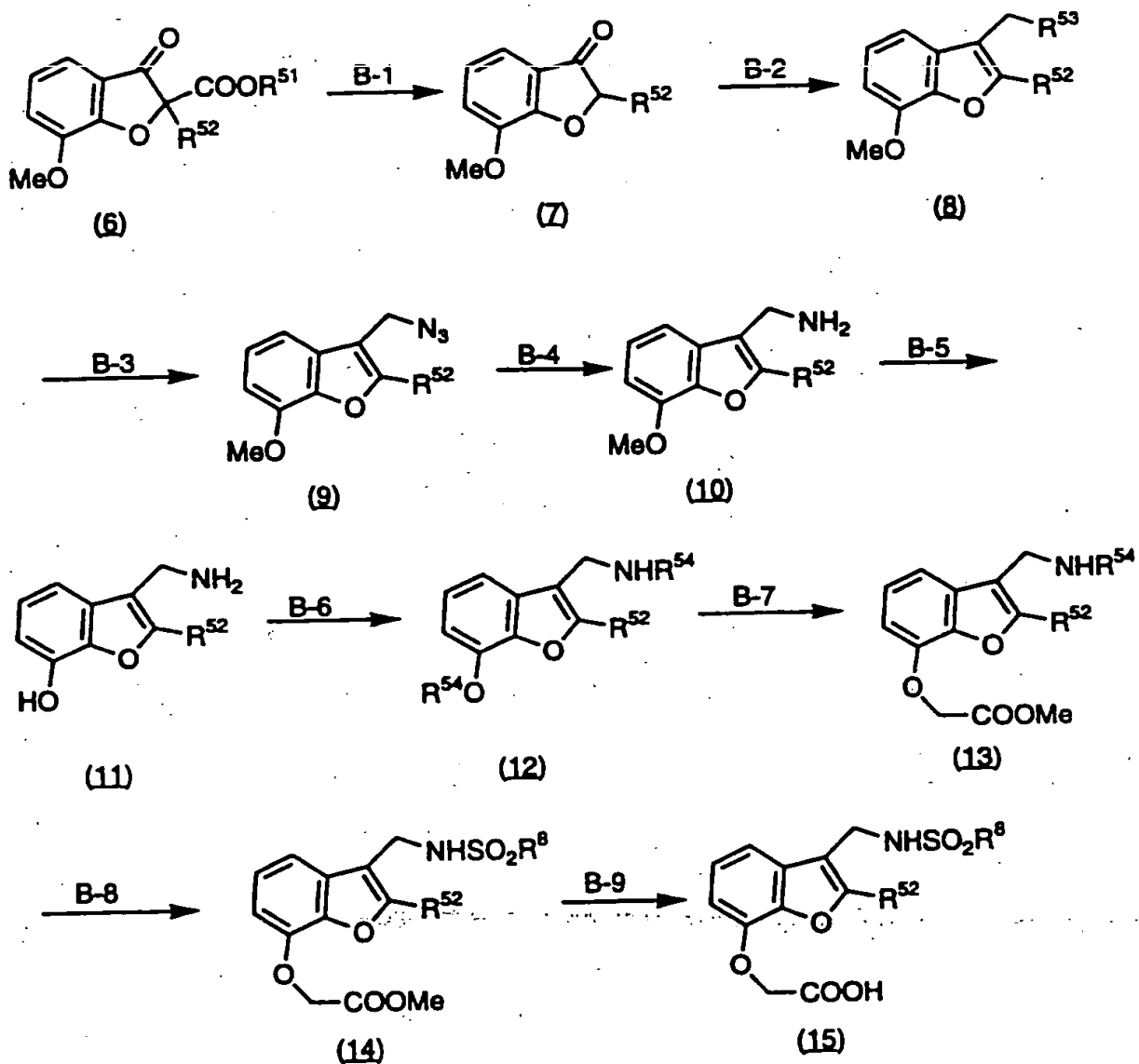
- 5 工程A-2は、o-バニリン及び3-メトキシサリチル酸エステルのアルキル化工程である。本工程は塩基の存在下、o-バニリン及び3-メトキシサリチル酸エステルの水酸基と、炭素数1から6の2-ブロモアルキルカルボン酸のR⁵¹エステルを反応させることによって行われる。塩基としては炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムが好ましく用いられる。溶媒
- 10 としては種々の極性溶媒を用いることができ、特に好ましくはメタノール、アセトン、DMFが用いられる。

- 工程A-3は閉環工程である。本工程は塩基を用いてエステルのα位にアニオンを発生させ、分子内アルデヒド及びエステルに求核攻撃させることにより達成される。塩基としては種々のものを使用することができるが、好ましくはt-ブ
- 15 トキシカリウム、水素化ナトリウムが用いられるがこれに限られるものではない。溶媒としては種々のものを用いることができるが、トルエン、THF、ジメトキシエタン、DMFが好ましく用いられる。反応温度は-20℃から120℃の間で行うのが好ましい。

- 工程A-4は水酸基の酸化工程である。酸化反応は多くの方法が知られている
- 20 が、本工程は取扱いの容易なクロム酸系の酸化剤で充分行うことができる。しかしながら、もちろんこれに限られるものではない。

- 本発明に含まれる化合物のうち、R¹が-OCH₂COOHまたは-OCH₂COOMe、R²が-CR⁴=CR⁵-O-である化合物のうちR⁴が-CH₂NHSO₂-R⁸または-CH₂NHCO-R⁸であり、R⁵が水素、炭素数1
- 25 から5のアルキルである化合物は製造法Bに示す方法によって製造することができる。

【反応式2】



(製造法B)

25 (式中、R⁵¹、R⁵²は前記定義に同じであり、R⁵³は塩素または臭素を表し、R⁵⁴はアシル基を表し、R⁸は前記定義に同じである)

工程B-1は脱炭酸工程である。本工程は含水ジオキサン、含水 γ -ブチルアルコールまたは酢酸中、酸存在下で還流温度に加熱することにより行われる。酸としては、塩酸、硫酸が特に好ましく用いられる。またこの工程で得られる化合

物 (7) のうち、R⁵²が水素のものは文献既知の方法 (J. Org. Chem., 53, 423-425, (1988))によっても得ることができる。

工程B-2はケトン (7) への脱離基R⁵³で置換されたメチル基導入工程である。本工程は、クロロメチルリチウムまたはブロモメチルリチウムをケトン (7) に求核攻撃させることにより行われる。本工程で使用するクロロメチルリチウムおよびブロモメチルリチウムは文献 (Tetrahedron, 27, 6109-6114 (1971) および Tetrahedron, 28, 3009-3013 (1972)) に調製法の一例が記載されている。本工程の溶媒としては、非プロトン性溶媒が用いられ、好ましくはエーテル、THF、ジメトキシエタンが用いられるが、これに限ったものではない。反応温度は-100℃
10 ~0℃の間で行われ、好ましくは-78℃~-60℃の間で行われる。

工程B-3は化合物 (9) へのアジド導入工程である。本工程は化合物 (8) とアジ化ナトリウムを、溶媒の還流温度に加熱することにより行われる。溶媒としては、THFおよびメタノールと水との混合溶媒が好ましく用いられる。

工程B-4はアジドの還元工程である。本工程は種々の還元剤を用いることができるが、好ましくは水素化リチウムアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウムが用いられる。しかしながら、もちろんこれに限ったものではない。
15

工程B-5はフェノール性メチルエーテルの脱保護工程である。本工程は化合物 (10) をチオールのナトリウムまたはカリウム塩と共に加熱することにより行われる。チオールとしては、低級アルキルチオールが好ましく用いられ、特に好ましくはプロパンチオールが用いられる。溶媒としては、DMFが好ましく用いられ、反応温度は50~150℃、好ましくは80~120℃で行われる。
20

工程B-6はアシル基導入工程であり、本工程により化合物 (11) のアミノ基および水酸基の両方がアシル基で保護される。アシル基としてはアセチル基、ベンゾイル基および両者の誘導体を用いることができる。反応は通常条件、例えば化合物 (11) をトリエチルアミン、ピリジンなどの3級アミン存在下、相当する酸塩化物および酸無水物によりTHF、ジクロロメタンおよびDMF中で反応させることにより行うことができる。また化合物 (11) を単離せずに、工程B-5およびB-6を続けて行って、化合物 (10) から直接化合物 (12) に誘導することもできる。
25

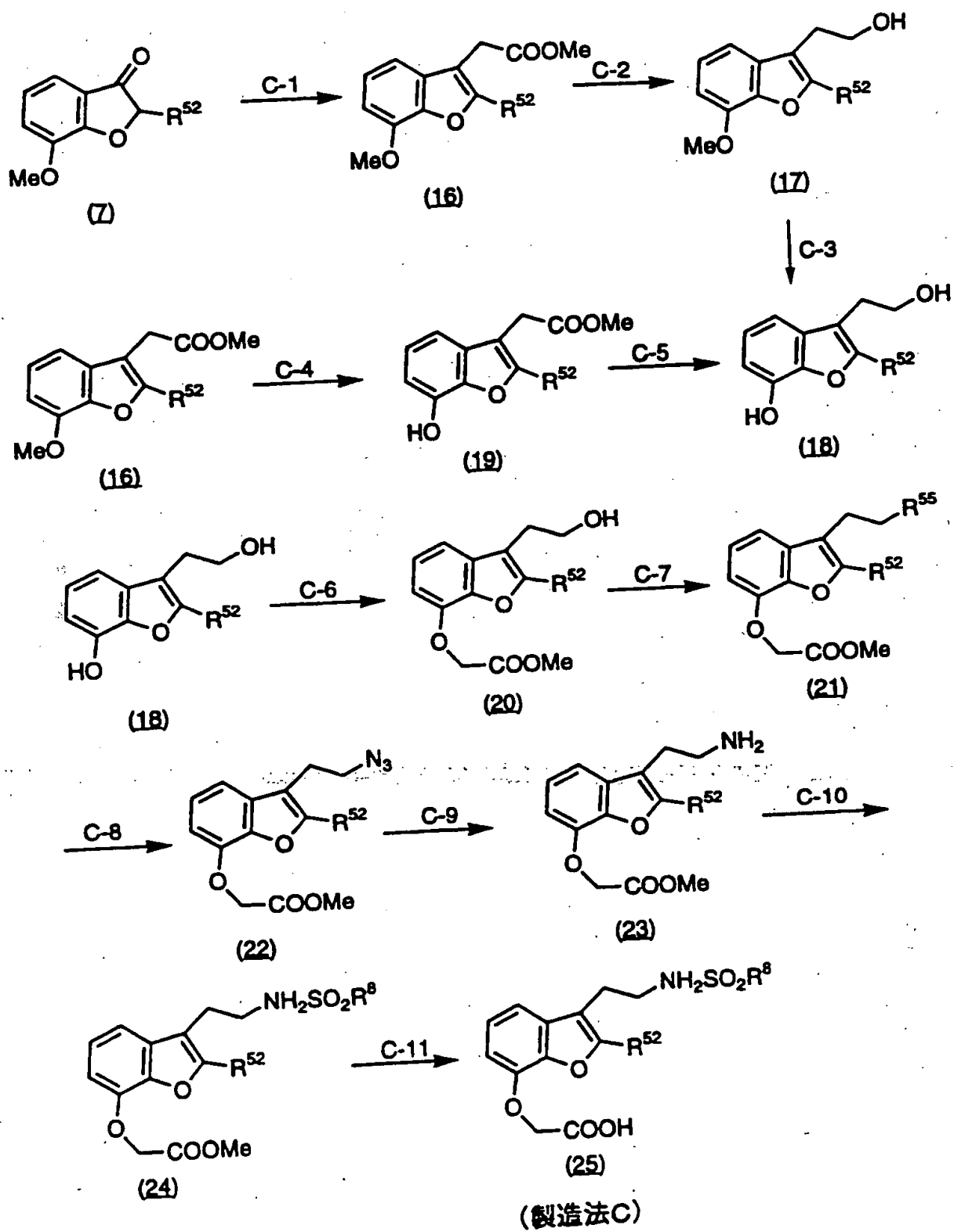
5 工程B-7はフェノール性アシル基を脱保護し、酢酸単位を導入する工程である。本工程は塩基を用いてフェノール性のアシル基のみを選択的に脱保護した後、溶媒をDMFに変えてプロモ酢酸メチルで処理することにより行われる。塩基としては、炭酸カリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムが好ましく用いられる。溶媒としては好ましくはメタノール、エタノールを用いることができるが、THFまたはジオキサンを用いてもよい。

10 工程B-8はアミド(13)をスルホンアミド(14)に変換する工程である。本工程は化合物(13)をメタノール中で酸と共に還流温度に加熱することによりアミドをアミンへと変換し、その後溶媒をジクロロメタン、DMFあるいはTHFに変えて、トリエチルアミンあるいはピリジンの存在下相当するスルホニルクロライドと反応させることにより行われる。また上記アミンを溶媒として反応を行っても良い。酸としては塩酸、硫酸が好ましく用いられる。

15 工程B-9はメチルエステルの加水分解工程である。本工程は化合物(14)をメタノール中、塩基の水溶液で処理することにより行われる。塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウムまたは水酸化リチウムが好ましく用いられる。

本発明に含まれる化合物のうち、 R^1 が $-OCH_2COOH$ または $-OCH_2COOMe$ 、 R^2 が $-CR^4=CR^5-O-$ である化合物のうち、 R^4 が $-CH_2-CH_2-NHSO_2-R^8$ であり、 R^5 は水素、炭素数1から5のアルキルである化合物は製造法Cに示す方法によって製造することができる。

【反応式 3】



(式中R⁸、R⁵²は前記定義に同じであり、R⁵⁵は臭素またはp-トルエンスルホニルオキシ、メタンスルホニルオキシを表す)。

5 工程C-1は製造法Bで得ることができる化合物(7)への、酢酸単位の導入工程である。本工程はメチル(トリフェニルホスホラニリデン)アセテートを用いたWittig反応、またはプロモ酢酸メチルと亜鉛を用いたReformatsky反応とそ
10 れに続く脱水反応により達成される。Wittig反応の溶媒としてはトルエン、キシレンが好ましく用いられ、通常は還流温度にて反応を行うことができる。Reformatsky反応の場合は、溶媒としては非プロトン性溶媒が用いられ、好ましくはエーテル、THFが用いられる。反応温度は-78℃から100℃の間で行われ、好ま
15 しくは-20℃から50℃の間で行われる。脱水反応は得られた3級アルコールを酸触媒で処理することにより達成される。酸触媒としてはギ酸、塩酸、硫酸、p-トルエンスルホン酸が好ましく用いられるがこの限りではない

工程C-2は、メチルエステルの還元工程である。エステルの還元方法については種々の方法が知られており、本工程においても種々の方法を用いることが
15 できるが、水素化リチウムアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウムが簡便かつ高収率なため好ましい。しかし、もちろんこれに限定されるものではない。溶媒としては、エーテル、THF、トルエンが好ましく用いられる。

工程C-3はメチルエーテルの脱保護工程である。本工程は工程B-5と同様の方法により行われる。

20 また化合物(18)は、工程C-4およびC-5によっても得ることができる。

工程C-4はルイス酸によるメチルエーテルの脱保護工程である。ルイス酸としては、種々のものを用いることができ、ボロントリブロマイドが好ましく用い
25 られるがこれに限られるものではない。溶媒としてはベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、四塩化炭素が好ましく用いられる。反応温度は-80℃から25℃の間から選択され、好ましくは-80~-60℃でルイス酸を加えて、その後0℃から30℃まで温度を上げて反応を完結させることにより行われる。

工程C-5はメチルエステルの還元工程であり、工程C-2と同様の方法により行うことができる。

工程C-6は酢酸単位の導入工程である。本工程は塩基でフェノール性水酸基

の水素を引き抜いた後、ブロモ酢酸メチルとカップリングさせることにより行われる。塩基としては炭酸カリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムが好ましく用いられる。反応溶媒は極性溶媒を用いることができ、DMFが好ましく用いられる。

- 5 工程C-7は水酸基を臭素、p-トルエンスルホニルオキシ、メタンスルホニルオキシ基に変換する工程である。R⁵⁵が臭素の場合、臭素化剤としてはチオニルブロマイド、トリフェニルホスフィン+四臭化炭素、トリフェニルホスフィン+N-ブロモスクシイミドが好ましく用いられるがこれに限られるものではない。溶媒はDMF、THF、エーテルが好ましく用いられまた無溶媒でチオニルブロ
- 10 マイドを溶媒の代わりとして用いても良い。反応温度は-20 ~100 °Cの間から選択され、好ましくは-20 ~50°Cで行われる。R⁵⁵がp-トルエンスルホニルオキシ及びメタンスルホニルオキシ基である場合は、常法により水酸基のトシル化及びメシル化を行うことにより得ることができる。すなわち、THF、DMF、あるいはジクロロメタン中で、トリエチルアミンあるいはピリジンの存在下、p-
- 15 トルエンスルホニルクロライド及びメタンスルホニルクロライドによりトシル化またはメシル化を行えば良い。

工程C-8はアジド基の導入工程である。本工程は工程B-3と同様の方法により行うことができる。

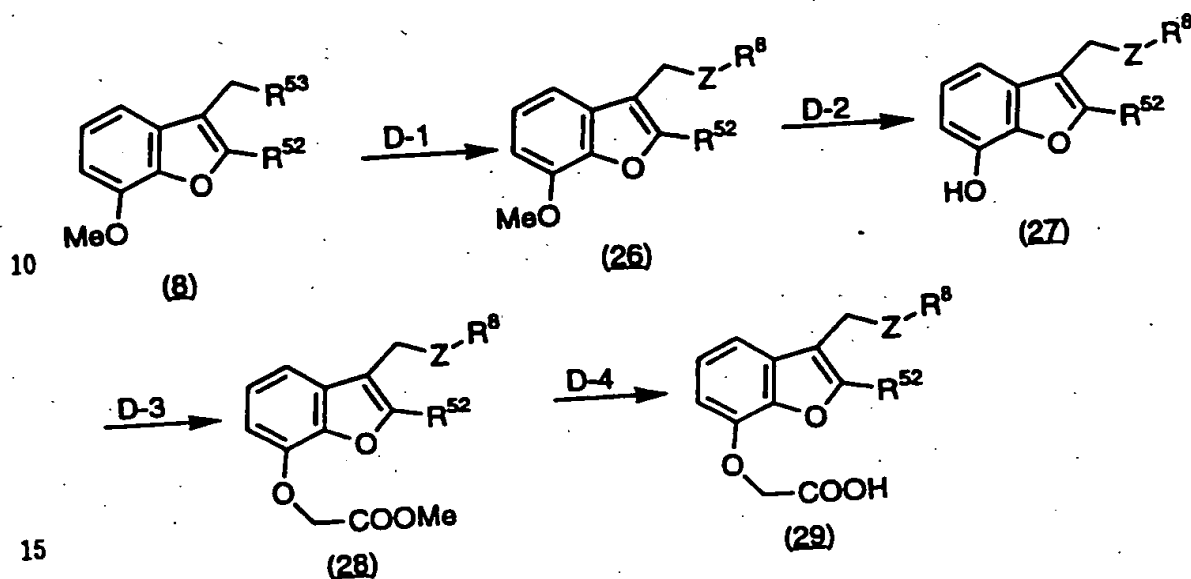
- 20 工程C-9はアジドの還元工程である。本工程は化合物(22)を水素雰囲気下、パラジウム-炭素を触媒として行うことができる。溶媒としてはメタノール、THFが好ましく用いられる。反応温度は0 ~50°Cで行われる。

- 工程C-10はアミノ基をスルホンアミドへと変換する工程である。本工程は3級アミンの存在下、化合物(23)を相当するスルホニルクロライドと反応させることにより行われる。3級アミンとしては、トリエチルアミン、ピリジン、ジ
- 25 イソプロピルエチルアミンが好ましく用いられるがこれに限られるものではない。溶媒としてはTHF、ジクロロメタンが好ましく用いられるが、3級アミンを溶媒として用いても良い。

工程C-11はメチルエステルの加水分解工程であり、工程B-9と同様の方法により行うことができる。

本発明に含まれる化合物のうち、 R^1 が $-OCH_2COOH$ または $-OCH_2COOMe$ 、 R^2 が $-CR^4=CR^5-O-$ である化合物のうち、 R^4 が $-CH_2-Z-R^8$ であり R^5 が水素または炭素数1から5のアルキルである化合物は製造法Dに示す方法によって製造することができる。

5 【反応式4】



(製造法D)

(式中 R^8 、 R^{52} 、 R^{53} は前記定義に同じであり、Zは酸素または硫黄を表す

20)。

工程D-1は、工程B-2から得られる化合物(8)のエーテルおよびチオエーテル化工程である。本工程はあらかじめ調製した R^8-OH または R^8-SH のナトリウムあるいはカリウム塩中に、化合物(8)を加えることにより行われる。塩基としては、金属カリウム、水素化カリウム、 t -ブトキシカリウム、金属ナトリウム、水素化ナトリウムを用いることができ、好ましくは水素化ナトリウム、 t -ブトキシカリウムを用いることにより行われる。またZが硫黄の場合は、 R^8-SH と化合物(8)の混合溶液に塩基として炭酸カリウムを加えてもよい。溶媒としては非プロトン性溶媒を用いることができ、好ましくはTHF、DMF、アセトンが用いられる。反応温度は、 $-20 \sim 100^\circ C$ から選択され、好ま

しくは-10 ~30℃で行われる。

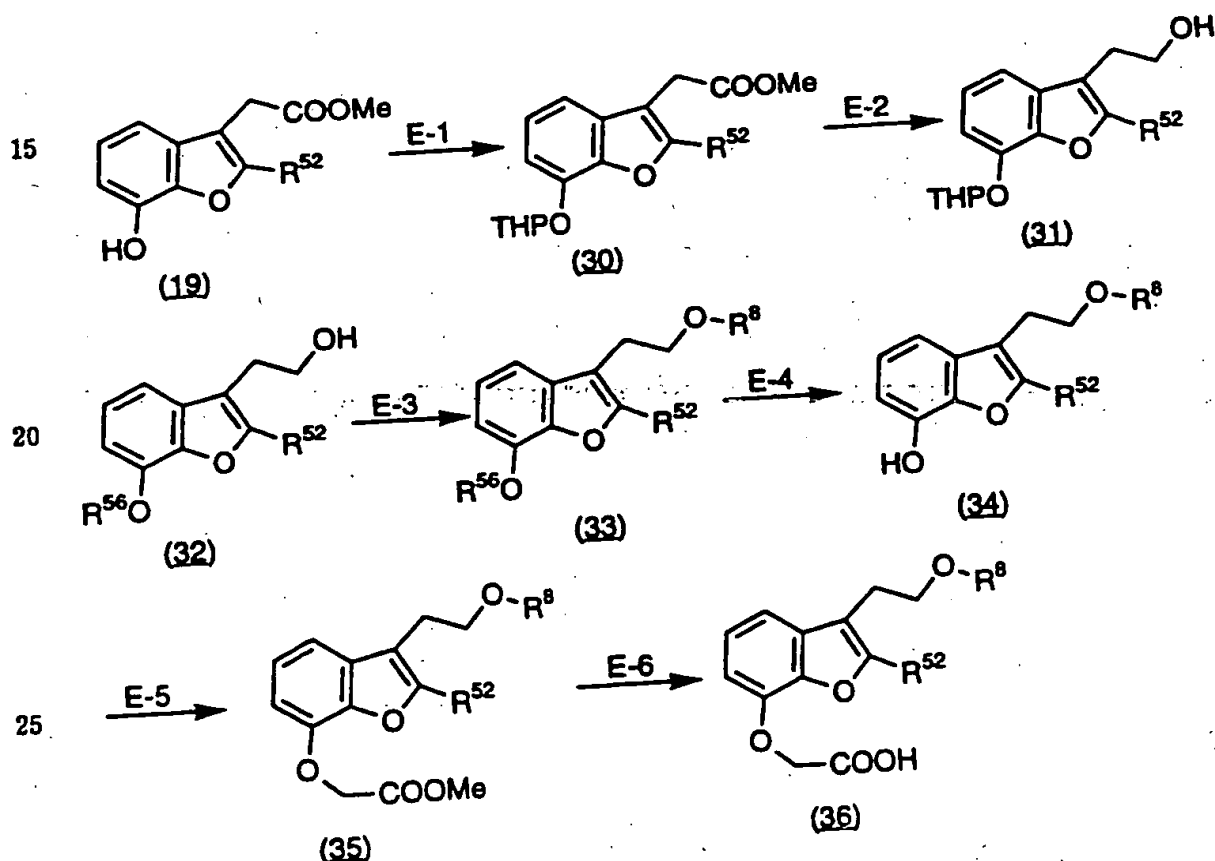
工程D-2はメチルエーテルの脱保護工程であり、工程B-5と同様の方法により行うことができる。

5 工程D-3は、酢酸単位の導入工程であり、工程C-6と同様の方法により行うことができる。

工程D-4は、メチルエステルの加水分解工程であり、工程B-9と同様の方法により行うことができる。

本発明に含まれる化合物のうち、 R^1 が $-OCH_2COOH$ または $-OCH_2COOMe$ 、 R^2 が $-CR^4=CR^5-O-$ である化合物のうち、 R^4 が $-CH_2-CH_2-O-R^8$ であり R^5 が水素または炭素数1から5のアルキルである
10 化合物は製造法Eに示す方法によって製造することができる。

【反応式5】



(製造法E)

(式中 R^8 、 R^{52} は前記定義に同じであり、 R^{56} はメチルあるいはテトラヒドロピラニルを表す)。

5 工程E-1は、工程C-4により得ることのできる化合物(19)の水酸基をテトラヒドロピラニル基で保護する工程である。本工程は通常のテトラヒドロピラニル化の条件で行うことができる。すなわち、触媒量のp-トルエンスルホン酸の存在下、2、3-ジヒドロピランと化合物(19)を反応させることにより行う。

工程E-2はメチルエステルの還元工程であり、工程C-2と同様の方法により行うことができる。

10 工程E-3以降は化合物(31) ($R^{56} = \text{THP}$) または工程C-2によって得ることができる化合物(17) ($R^{56} = \text{Me}$) を原料として行う。

15 工程E-3は、化合物(32)への側鎖導入工程である。本工程は化合物(32)の水酸基を塩基によりアルコキサイドとした後、 $R^8 - \text{Cl}$ または $R^8 - \text{Br}$ を加えることにより行われる。塩基としては、金属カリウム、水素化カリウム、t-ブトキシカリウム、金属ナトリウム、水素化ナトリウムなどを用いることができ、好ましくはt-ブトキシカリウム、水素化ナトリウムが用いられるこれに限定されるものではない。溶媒としては非プロトン性の溶媒が用いられ、好ましくはTHF、DMFが用いられるがこれに限られるものではない。反応温度は、 $-20 \sim 100^\circ\text{C}$ から選択され、好ましくは $-10 \sim 30^\circ\text{C}$ で行われる。

20 工程E-4は保護された水酸基の脱保護工程である。 R^{56} がテトラヒドロピラニルの場合は、化合物(33)を酸で処理することにより行われる。酸としては塩酸、硫酸、酢酸を用いることができる。溶媒としてはTHF、DMF、メタノール、エタノール、ジオキサン、およびこれらと水の混合溶媒が用いられる。反応温度は $0 \sim 100^\circ\text{C}$ から選択され、好ましくは $10 \sim 50^\circ\text{C}$ で行われる。また、 R^{56} がメチルの場合は、工程B-5と同様の方法により行うことができる。

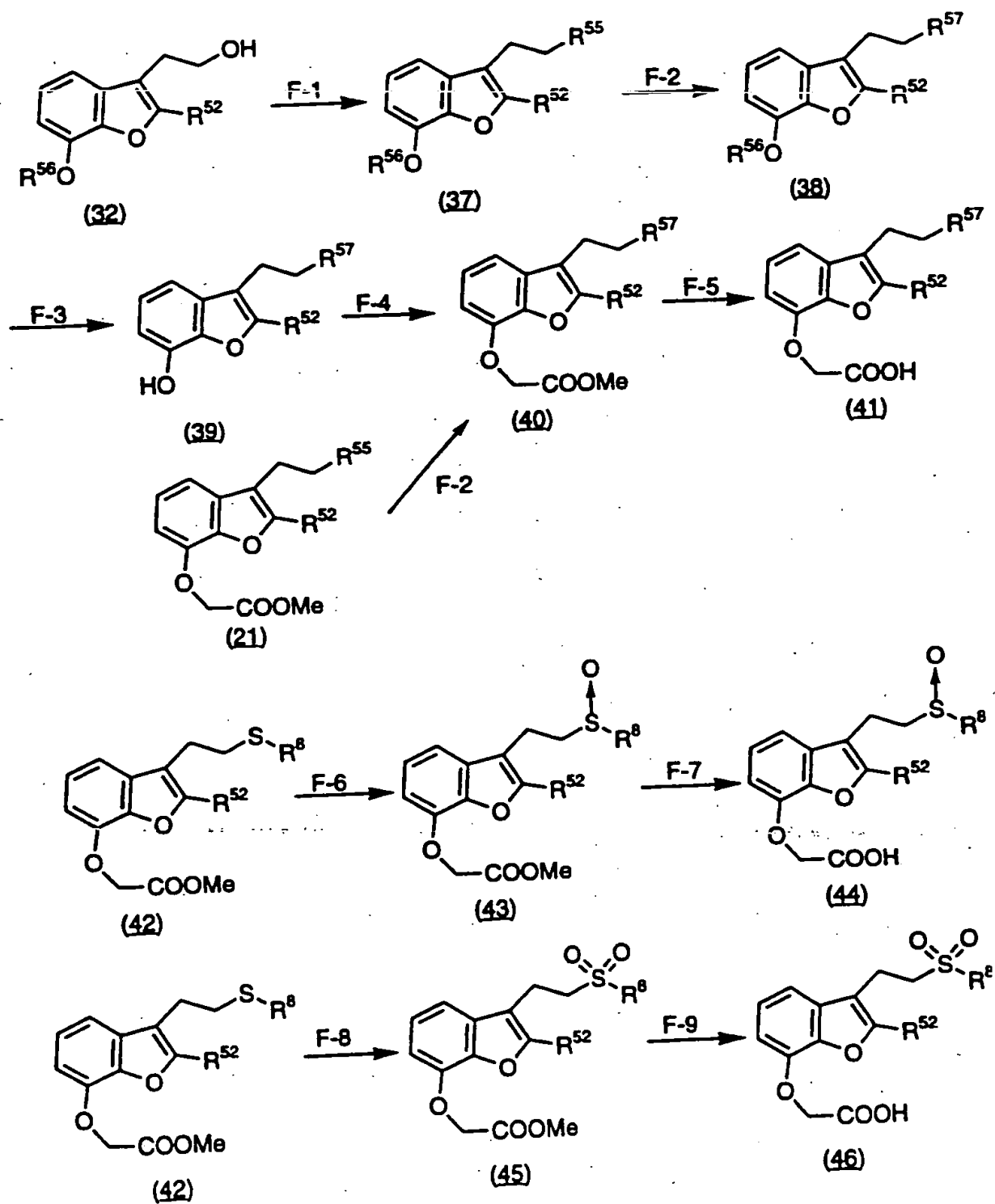
25 工程E-5は化合物(34)への酢酸単位の導入工程であり、工程C-6と同様の方法により行うことができる。

工程E-6はメチルエステルの加水分解工程であり、工程B-9と同様の方法により行なうことができる。

本発明に含まれる化合物のうち、 R^1 が $-\text{OCH}_2\text{COOH}$ または $-\text{OCH}_2$

COOMe、 R^2 が $-CR^4=CR^5-O-$ である化合物のうち、 R^4 が $-CH_2-CH_2-O-N=CPh_2$ または $-CH_2-CH_2-S(O)_p-R^8$ (p は0~2の整数を表す) であり R^5 が水素または炭素数1から5のアルキルである化合物は製造法Fに示す方法によって製造することができる。

【反応式6】



(製造法F)

(式中R⁸、R⁵²、R⁵⁵、R⁵⁶は前記定義に同じであり、R⁵⁷は-O-N=CPh₂あるいは-S-R⁸を表す)。

工程F-1は、水酸基を脱離基R⁵⁵へと変換する工程であり工程C-7と同様の方法により行われる。

- 5 工程F-2は化合物(37)への側鎖導入工程である。本工程はPh₂C=N-OHまたはR⁸-SHの水酸基またはチオール基の水素を塩基により引き抜き、化合物(37)を加えることによって行われる。塩基としては、金属カリウム、水素化カリウム、t-ブトキシカリウム、金属ナトリウム、水素化ナトリウムなどを用いることができ、好ましくはt-ブトキシカリウム、水素化ナトリウムが用いられるがこれに限定されるものではない。溶媒としては非プロトン性の溶媒が用いられ、好ましくはTHF、DMFが用いられるがこれに限られるものではない。反応温度は、-20 ~ 100 °Cから選択され、好ましくは-10 ~ 25 °Cで行われる。

工程F-3はメチルまたはテトラヒドロピラニル基の脱保護工程であり、工程B-5またはE-4と同様の方法により行われる。

- 15 工程F-4は化合物(39)への酢酸単位の導入工程であり、工程C-6と同様の方法により行うことができる。

また工程F-4で得られる化合物(40)は、製造法Cで得られる化合物(21)に工程F-2と同様の方法によって側鎖を導入することによっても得ることができる。

- 20 工程F-5はメチルエステルの加水分解工程であり、工程B-9と同様の方法により行うことができる。

工程F-6は、スルフィド(42)をスルホキサイド(43)へと酸化する工程である。本工程は、メタノール中、化合物(42)をN-ブロモスクシイミドで処理することによって行われる。

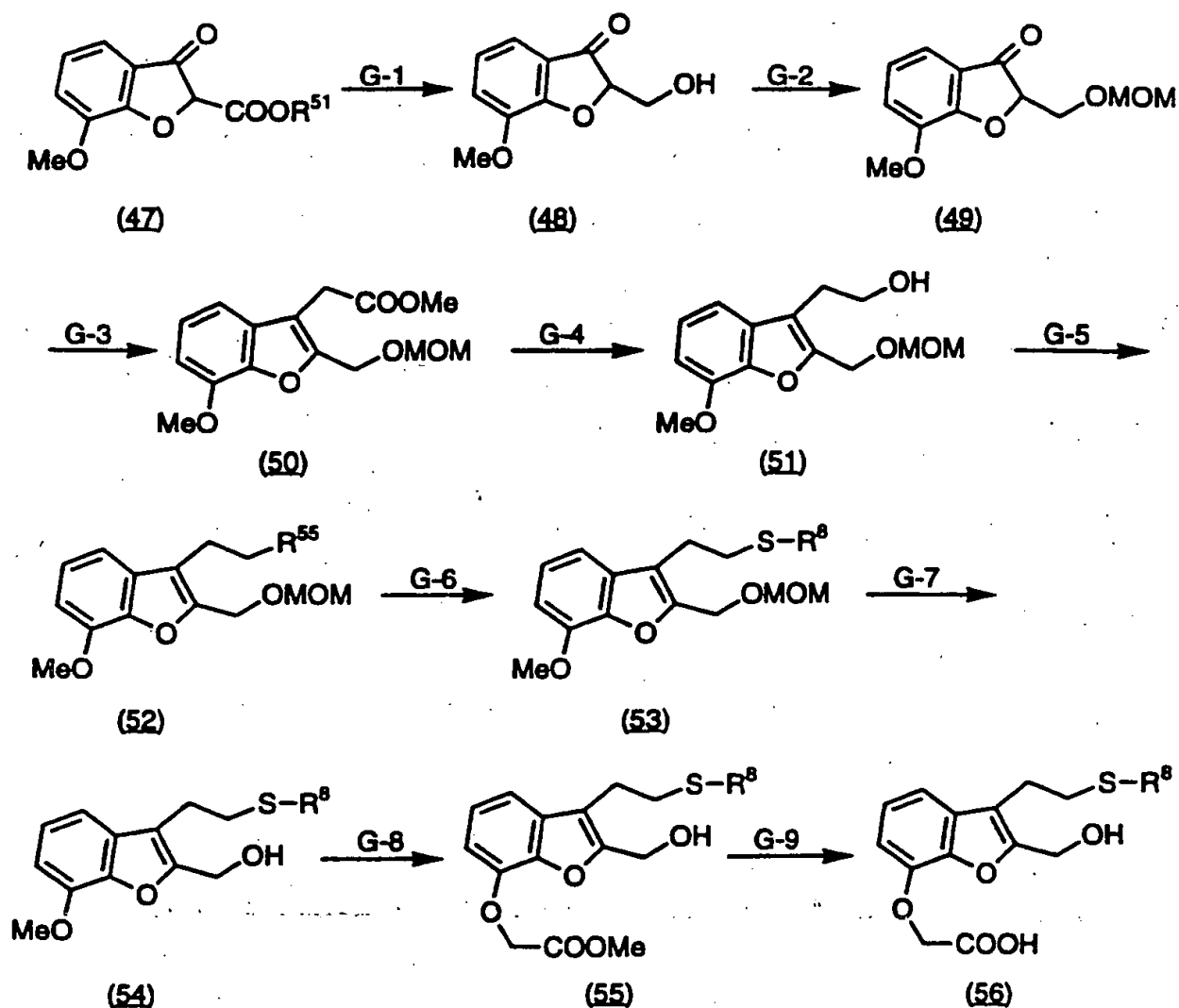
- 25 工程F-8は、スルフィド(42)をスルホン(45)へと変換する工程である。本工程は、ジクロロメタン中、化合物(42)を過酸で処理することにより行われる。過酸としては、過酢酸、過安息香酸、m-クロロ過安息香酸、トリフルオロ過酢酸を用いることができ、好ましくはm-クロロ過安息香酸を用いることができる。しかしながら、もちろんこれに限ったものではない。溶媒としてはジクロ

ロメタンが好ましく用いられ、反応温度は $-20 \sim 50^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0 \sim 25^{\circ}\text{C}$ で行うことができる。

工程F-7およびF-9はメチルエステルの加水分解工程であり、工程B-9と同様の方法により行われる。

- 5 本発明に含まれる化合物のうち、 R^1 が $-\text{OCH}_2\text{COOH}$ または $-\text{OCH}_2\text{COOMe}$ 、 R^2 が $-\text{CR}^4=\text{CR}^5-\text{O}-$ である化合物のうち、 R^4 が $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{R}^8$ であり R^5 がヒドロキシメチルである化合物は製造法Gに示す方法によって製造することができる。

【反応式 7】



(製造法G)

(式中 R^8 、 R^{51} 、 R^{55} 、は前記定義に同じである)。

- 25 工程 G-1 はエステルの還元工程である。本工程は工程 A の方法によって得ることができる化合物 (47) をまず塩基で処理してエノレートとした後、還元剤でエステルのみを還元することにより達成される。塩基としては金属ナトリウム、水素化ナトリウム、が好ましく用いられる。還元剤としては種々のものを用いることができるが、水素化リチウムアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム

ムが好ましく用いられる。溶媒は非プロトン性溶媒が用いられ、好ましくはエーテル、THF、ジオキサンを用いることができる。反応温度は -78°C から 100°C の間から選択され、好ましくは塩基を加えて還流温度に加熱した後、 0°C に冷却して還元剤を加えることによって行うことができる。

- 5 工程G-2は化合物(48)の水酸基をメトキシメチル基で保護する工程である。本工程は化合物(48)を五酸化リンの存在下、ジメトキシメタンで処理することにより行われる。溶媒としてはジクロロメタンが好ましく用いられる。

工程G-3は酢酸単位の導入工程であり、工程C-1と同様の方法によって行われる。

- 10 工程G-4は、エステルの還元工程であり、工程C-2と同様の方法によって行われる。

工程G-5は、化合物(51)の水酸基を脱離基に変換する工程であり、工程C-7と同様の方法によって行われる。

- 15 工程G-6はチオエーテルの導入工程であり、工程D-1と同様の方法によって行われる。

工程G-7はメトキシメチル基の脱保護工程である。本工程は、化合物(53)を触媒量の酸で処理することにより達成される。酸としては、p-トルエンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸ピリジニウムが好ましく用いられる。溶媒としては種々のアルコールが好ましく、特に好ましくはt-ブチルアルコールが用いられる。反応温度は 0°C から 200°C の間で行われるが、好ましくは溶媒としてt-ブチルアルコールを用いて還流温度で行うことができる。

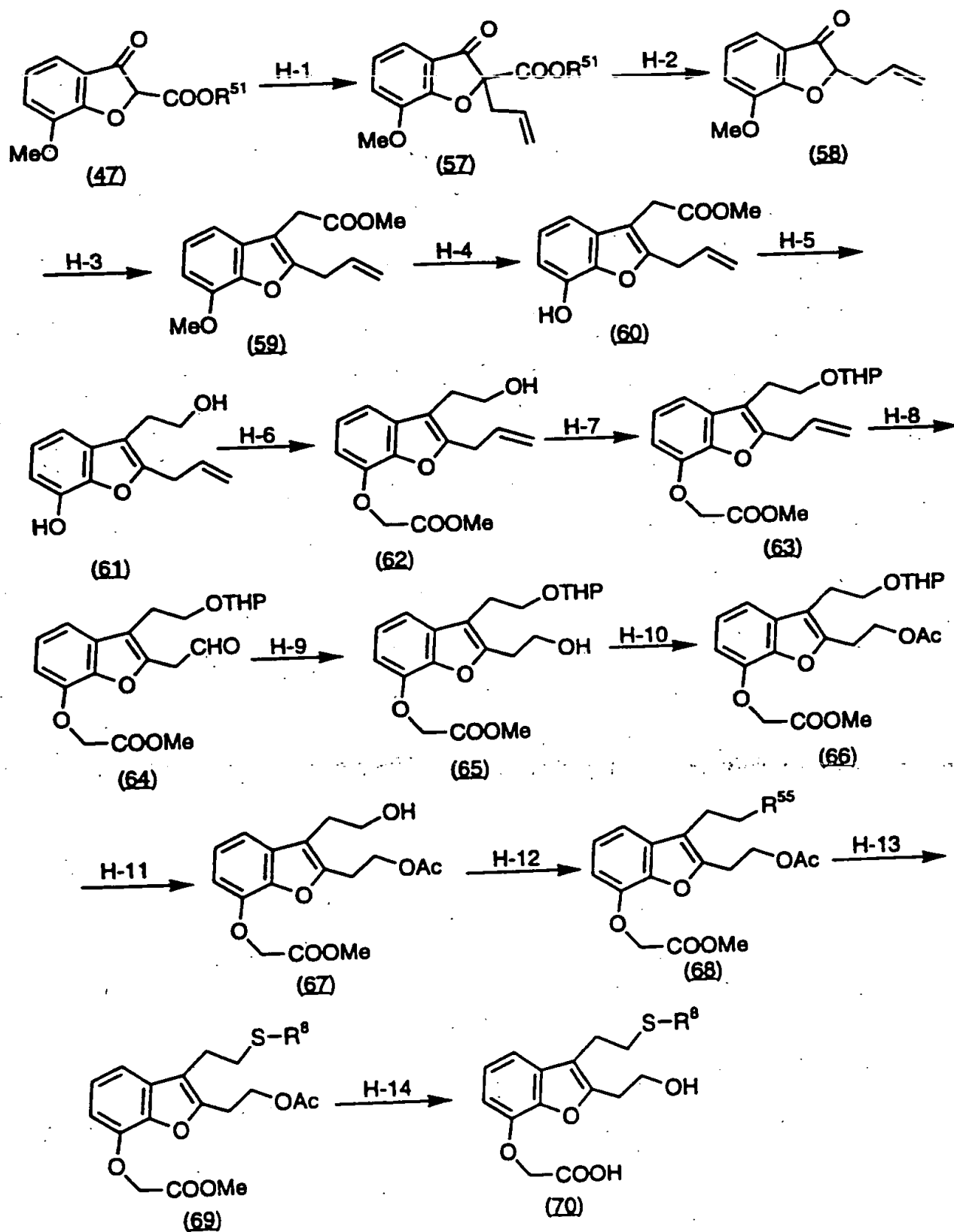
- 20 工程G-8は、メチルエーテルの脱保護と、フェノールへの酢酸の導入工程である。本工程は工程B-5および工程C-6と同様の方法によって行うことができる。

- 25 工程G-10はエステルの加水分解工程であり、工程B-9と同様の方法によって行うことができる。

本発明に含まれる化合物のうち、 R^1 が $-\text{OCH}_2\text{COOH}$ または $-\text{OCH}_2\text{COOMe}$ 、 R^2 が $-\text{CR}^4=\text{CR}^5-\text{O}-$ である化合物のうち、 R^4 が $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{R}^8$ であり R^5 がヒドロキシエチルである化合物は製造法Hに

示す方法によって製造することができる。

【反応式8】



(製造法H)

(式中R⁸、R⁵¹、R⁵⁵、は前記定義に同じである)。

工程H-1はアリル基の導入工程である。本工程は化合物(47)を塩基を用いてエノレートとした後、アリルブロマイドで処理することによって達成される。塩基としては水素化ナトリウムが最も好ましく用いられるが、この限りではない。

- 5 溶媒としては、種々のものを用いることができ、DMF、THF、エーテル、トルエンが好ましい。また本工程は工程A-3の反応終了後得られる化合物(47)の金属塩を濾取してアリルブロマイドで処理することによっても達成される。本工程ではC-アリル体とO-アリル体の混合物となるが、抽出操作後Claise転移を行うことによって、O-アリル体はC-アリル体へと変換することができる。
- 10 Claise転移は、C-アリル体とO-アリル体の混合物をベンゼンまたはトルエン中、還流温度で処理することによって容易に行うことができる。

工程H-2は脱炭酸工程であり、工程B-1と同様の方法によって行うことができる。

- 15 工程H-3は酢酸単位の導入工程であり、工程C-1と同様の方法によって行うことができる。

工程H-4はメチル基の脱保護工程であり、工程C-4と同様の方法によって行うことができる。

工程H-5はエステルの還元工程であり、工程C-2と同様の方法によって行うことができる。

- 20 工程H-6は酢酸単位の導入工程であり、工程C-6と同様の方法によって行うことができる。

25 工程H-7は化合物(62)の水酸基をテトラヒドロピラニルエーテルで保護する工程である。本工程は触媒量の酸の存在下、ジヒドロピランで処理することによって行われる。酸としては塩酸、硫酸、p-トルエンスルホン酸が好ましく用いられる。溶媒としては種々のものを用いることができるがTHF、ジクロロメタンが好ましい。

工程H-8はアリル基の切断工程である。本工程は化合物(63)を酸化剤によって2重結合を酸化的に切断することにより達成される。酸化剤としては、四酸化オスミウム/過ヨウ素酸ナトリウム、過マンガン酸カリウムが好ましく用いら

れる。溶媒としてはジクロロメタン、*t*-ブチルアルコールが特に好ましい。反応温度は-20℃から50℃の間でおこわれるのが好ましい。

5 工程H-9はアルデヒドの還元工程である。本工程は化合物(64)のアルデヒドのみを選択的に還元する工程であり、還元剤としては水素化ホウ素ナトリウムが好ましく用いられる。溶媒としてはメタノール、エタノールまたはTHFと水の混合溶媒が好ましく用いられる。反応温度は-20℃から30℃が好ましい。

10 工程H-10は化合物(65)の水酸基をアセチル基で保護する工程である。本工程は通常のアセチル化反応を用いることができ、好ましくは無水酢酸/ピリジン、塩化アセチル/トリエチルアミン、塩化アセチル/ピリジンの系が好ましい。溶媒としてはジクロロメタン、エーテル、THFが好ましく用いられる。反応温度は-20℃から30℃が好ましい。

工程H-11はテトラヒドロピラニル基の脱保護工程であり工程E-4と同様の方法によって行うことができる。

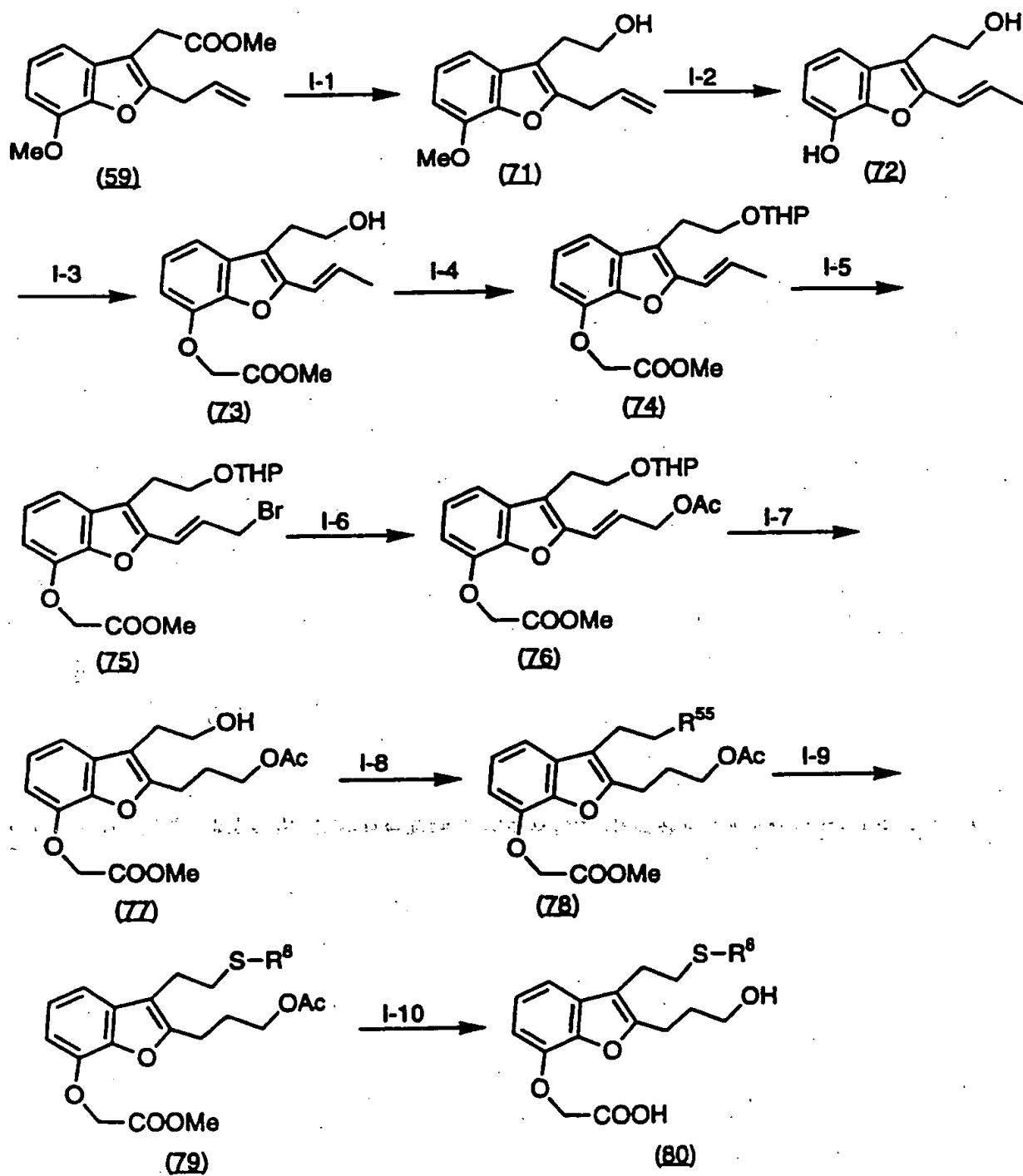
15 工程H-12は化合物(67)の水酸基を脱離基へと変換する工程であり、工程C-7と同様の方法によって行うことができる。

工程H-13はチオエーテル側鎖の導入工程であり、工程D-1と同様の方法によって行うことができる。

20 工程H-14はメチルエステルの加水分解工程であり、本工程によってアセチル基も同時に除去される。本工程は工程B-9と同様の方法によって行うことができる。

本発明に含まれる化合物のうち、 R^1 が $-OCH_2COOH$ または $-OCH_2COOMe$ 、 R^2 が $-CR^4=CR^5-O-$ である化合物のうち、 R^4 が $-CH_2-CH_2-S-R^8$ であり R^5 がヒドロキシプロピルである化合物は製造法Iに示す方法によって製造することができる。

【反応式9】



(製造法I)

(式中R⁸、R⁵⁵、は前記定義に同じである)。

工程I-1はエステルの還元工程であり、工程C-2と同様の方法によって行うことができる。

5 工程I-2はメチル基の脱保護工程であり、工程B-5と同様の方法によって行うことができる。本工程によって2位アリル基の二重結合の異性化も同時に行われる。

工程I-3は酢酸単位の導入工程であり、工程C-6と同様の方法によって行うことができる。

10 工程I-4は化合物(73)の水酸基をテトラヒドロピラニル基で保護する工程であり、工程H-7と同様の方法によって行うことができる。

工程I-5は化合物(74)への臭素の導入工程である。本工程では、N-ブロモスクシイミドを用いて2位側鎖のアリル位に臭素を導入する。溶媒としてはベンゼン、四塩化炭素、クロロホルムが好ましく用いられ、これら溶媒の還流温度で反応を行うのが好ましい。またラジカル開始剤として過酸やアゾイソブチロニ
15 トリル(AIBN)を加えて反応を行うこともできる。

工程I-6は、アセトキシ基の導入工程である。本工程は化合物(75)を酢酸の金属塩で処理することによって、達成される。金属塩としてはナトリウム、カリウムが好ましい。溶媒としてはDMF、THFが好ましく用いられる。反応温度は20℃から100℃の間で行うことができる。

20 工程I-7は二重結合の還元工程である。本工程は触媒を用いた、接触水素添加によって行うことができる。触媒としては金属パラジウム、酸化白金及びこれらを担体に保持させたものが好ましく用いられる。溶媒としてはメタノール、エタノール、THFが好ましく用いられる。反応温度は0℃から50℃の間で行うことができる。また本工程においてテトラヒドロピラニル基の脱保護も同時に行わ
25 れる。

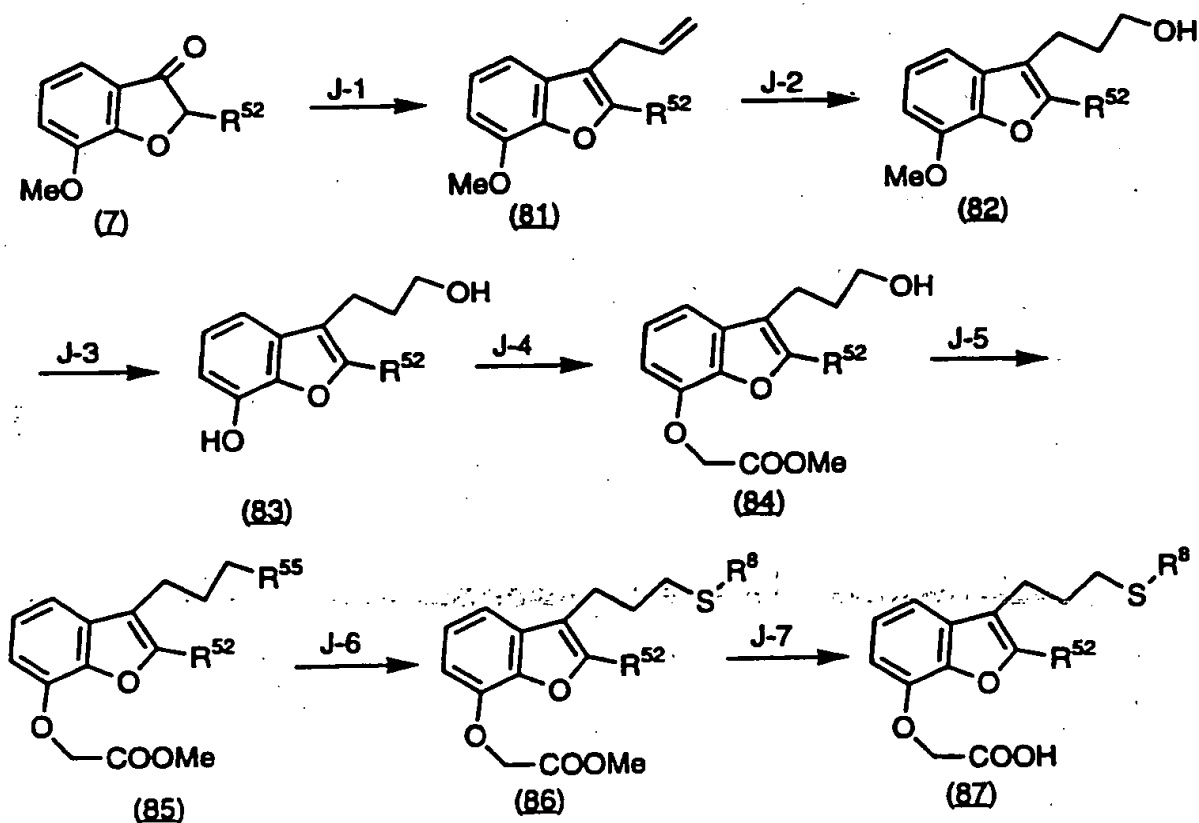
工程I-8は化合物(77)の水酸基を脱離基へと変換する工程であり、工程C-7と同様の方法によって行うことができる。

工程I-9はチオエーテル側鎖の導入工程であり、工程D-1と同様の方法によって行うことができる。

工程 I-10 はメチルエステルの加水分解工程であり、本工程によってアセチル基も同時に除去される。本工程は工程 B-9 と同様の方法によって行うことができる。

本発明に含まれる化合物のうち、 R^1 が $-OCH_2COOH$ または $-OCH_2COOMe$ 、 R^2 が $-CR^4=CR^5-O-$ である化合物のうち、 R^4 が $-CH_2-CH_2-CH_2-S-R^8$ である化合物は製造法 J に示す方法によって製造することができる。

【反応式10】



(製造法J)

(式中 R^8 、 R^{52} 、 R^{55} は前記定義に同じである)。

工程 J-1 はアリル基導入工程である。本工程は化合物 (7) に塩化セリウム存在下、アリルリチウムまたはアリルグリニヤ試薬を反応させて、生成する 3 級アルコール体を脱水させるることによって行うことができる。溶媒としては非ブ

ロトン性溶媒を用いることができ、好ましくはTHF、エーテルで行うことができる。反応温度は-78℃から10℃の間から選ばれる。脱水反応は、酸触媒を用いてベンゼン中、還流することによって好ましく行うことができる。酸触媒としては、p-トルエンスルホン酸が好ましく用いられる。

- 5 工程J-2は化合物(81)の二重結合の酸化工程である。本工程はハイドロボレーションと、それに続く酸化反応によって達成される。用いるボラン誘導体としてはジボラン、ボラン錯体、アルキルボランなど種々のものが可能であるが、好ましくはボランとジメチルスルフィドまたはTHFの錯体を用いることができる。溶媒としてはTHF、エーテルが好ましく用いられる。反応温度は、-20℃
- 10 から50℃の間が好ましい。酸化反応はアルキル条件下、過酸または過酸化水素を用いるのが好ましい。溶媒としてはメタノールまたはエタノールが好ましく用いられ、反応温度は10℃から50℃の間が好ましい。

工程J-3はメチル基の脱保護工程であり、工程C-4と同様の方法によって行うことができる。

- 15 工程J-4は酢酸単位の導入工程であり、工程C-6と同様の方法によって行うことができる。

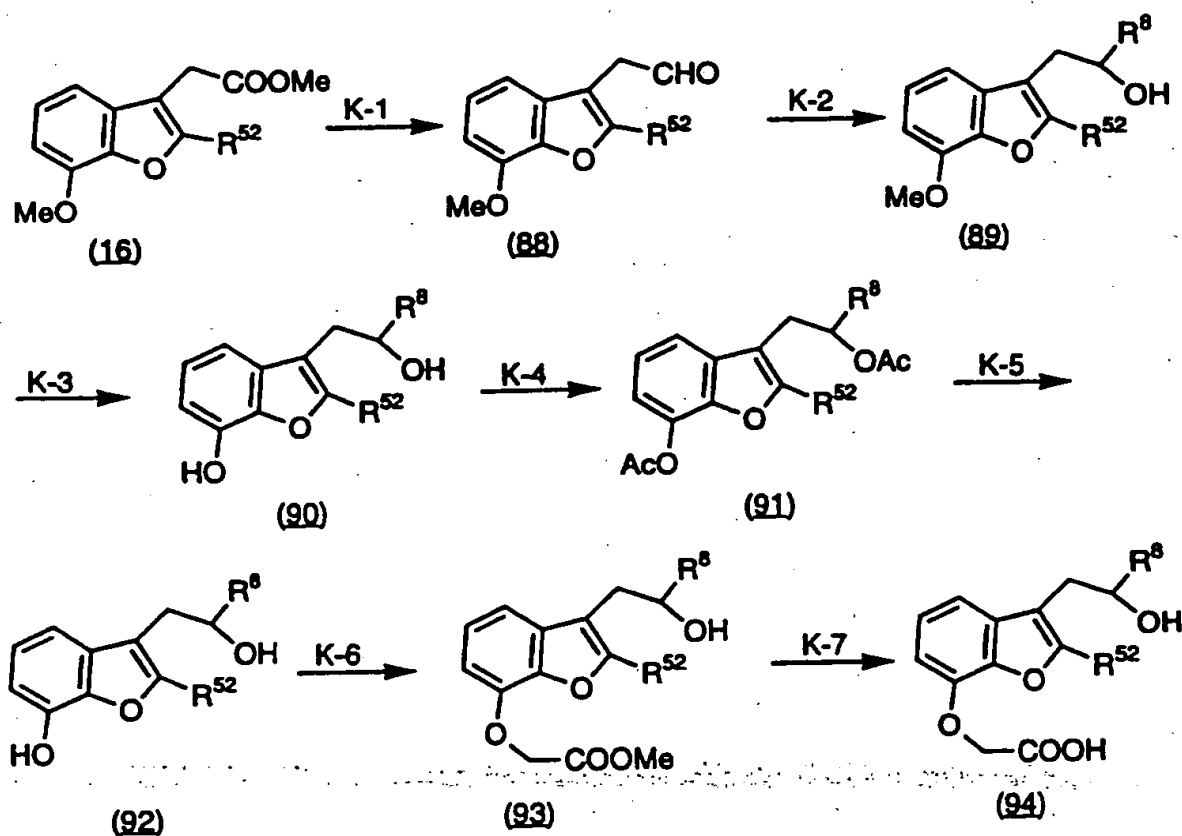
工程J-5は化合物(84)の水酸基を脱離基へと変換する工程であり、工程C-7と同様の方法によって行うことができる。

- 工程J-6はチオエーテル側鎖の導入工程であり、工程D-1と同様の方法に
- 20 よって行うことができる。

工程J-7はメチルエステルの加水分解工程であり、工程B-9と同様の方法によって行うことができる。

本発明に含まれる化合物のうち、 R^1 が $-OCH_2COOH$ または $-OCH_2COOMe$ であり、 R^2 が $-CR^4=CR^5-O-$ である化合物のうち R^4 が $-CH_2-CH(OH)-R^8$ であり、 R^5 が水素または炭素数1から5のアルキルである化合物は製造法Kに示す方法によって製造することができる。

5 【反応式11】



(製造法K)

(式中 R^8 、 R^{52} は前規定義に同じである)

工程K-1はメチルエステルをアルデヒドへと還元する工程である。還元剤として種々のものを用いることができるが、水素化ジイソブチルアルミニウムが好ましく用いることができる。溶媒としては非プロトン性溶媒を用いることができ、ジクロロメタン、THFが好ましい。反応温度は $-100^{\circ}C$ から $10^{\circ}C$ の間で行うことができる。

工程K-2は、側鎖の導入工程である。本工程は R^8-Li または R^8-Mg

—R⁵⁸ (R⁵⁸は塩素または臭素を表す) を化合物 (88) と反応させることによって行うことができる。溶媒としては非プロトン性溶媒を用いることができTHF、エーテルがとくに好ましい。反応温度は、-78℃から10℃の間で行うことができる。

- 5 工程K-3はメチルエーテルの脱保護工程であり、工程B-5と同様の方法によって行うことができる。

工程K-4は水酸基をアセチル基で保護する工程であり、工程H-10と同様の方法によって行うことができる。

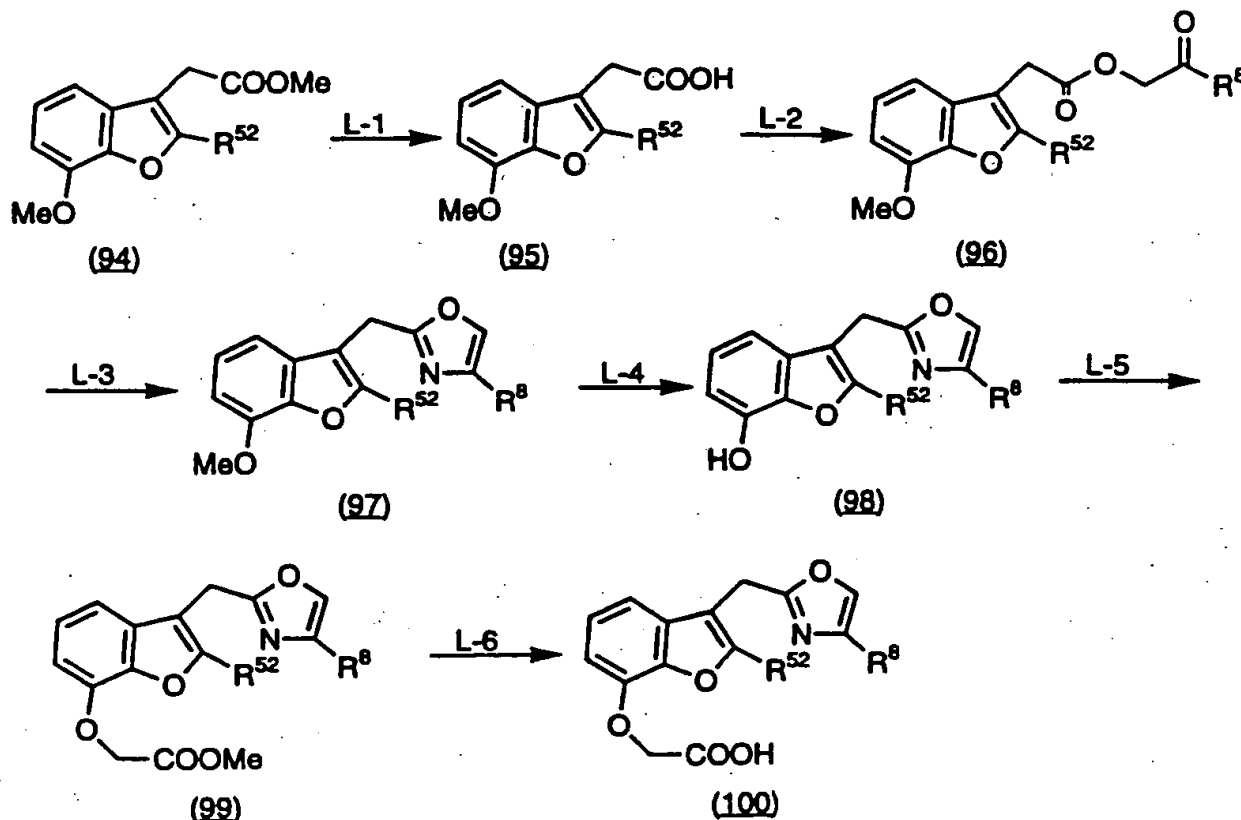
- 10 工程K-5はアセチル基の脱保護工程である。本工程は化合物 (91) を塩基で処理することによって行われる。塩基としては炭酸カリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムが好ましく用いられる。溶媒としてはメタノール、エタノールまたはこれらと水の混合溶媒が最も好ましく用いることができる。反応温度は0℃から50℃の間で行うことができる。

- 15 工程K-6は酢酸単位の導入工程であり、工程C-6と同様の方法によって行うことができる。

工程K-7はメチルエステルの加水分解工程であり、工程B-9と同様の方法によって行うことができる。

- 20 本発明に含まれる化合物のうち、R¹が—OCH₂COOHまたは—OCH₂COOMe、R²が—CHR⁴=CHR⁵—O—である化合物のうち、R⁴が式—O—CH₂—W—R⁸ (Wは式 (II a) を表す) でありR⁵が水素または炭素数1から5のアルキルである化合物は製造法Lに示す方法によって製造することができる。

【反応式12】



(製造法L)

(式中 R^8 、 R^{52} は前記定義に同じである)。

- 20 工程 L-1 はメチルエステルの加水分解工程であり、工程 B-9 と同様の方法により行うことができる。

- 工程 L-2 は、カルボン酸 (95) のアルキル化工程である。本工程はカルボン酸 (95) を塩基で塩にした後、 $R^8-CO-CH_2-Br$ と縮合させるか、または脱水剤を用いて $R^8-CO-CH_2-OH$ とカルボン酸を脱水縮合させること
- 25 により行われる。塩基としては、炭酸カリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウムが好ましく用いられるがこの限りではない。脱水剤としてはジシクロヘキシルカルボジイミドが好ましく用いられるがこれに限られるものではない。塩基を用いる時の溶媒としては、THF、DMF が好ましく用いられる。またメタノール中でカルボン酸を塩にした後、上記溶媒に変えて反応を行

っても良い。反応温度は0～50℃で行うのが好ましい。脱水剤を用いるときの溶媒としてはTHF、DMF、ベンゼン、トルエンが好ましく用いられる。反応温度は0～50℃で行うのが好ましい。

5 工程L-3はオキサゾール環の構築工程である。本工程は化合物(96)を酢酸中で、酢酸アンモニウムと共に還流温度に加熱することにより行われる。

工程L-4はメチルエーテルの脱保護工程であり、工程B-5と同様の方法により行うことができる。

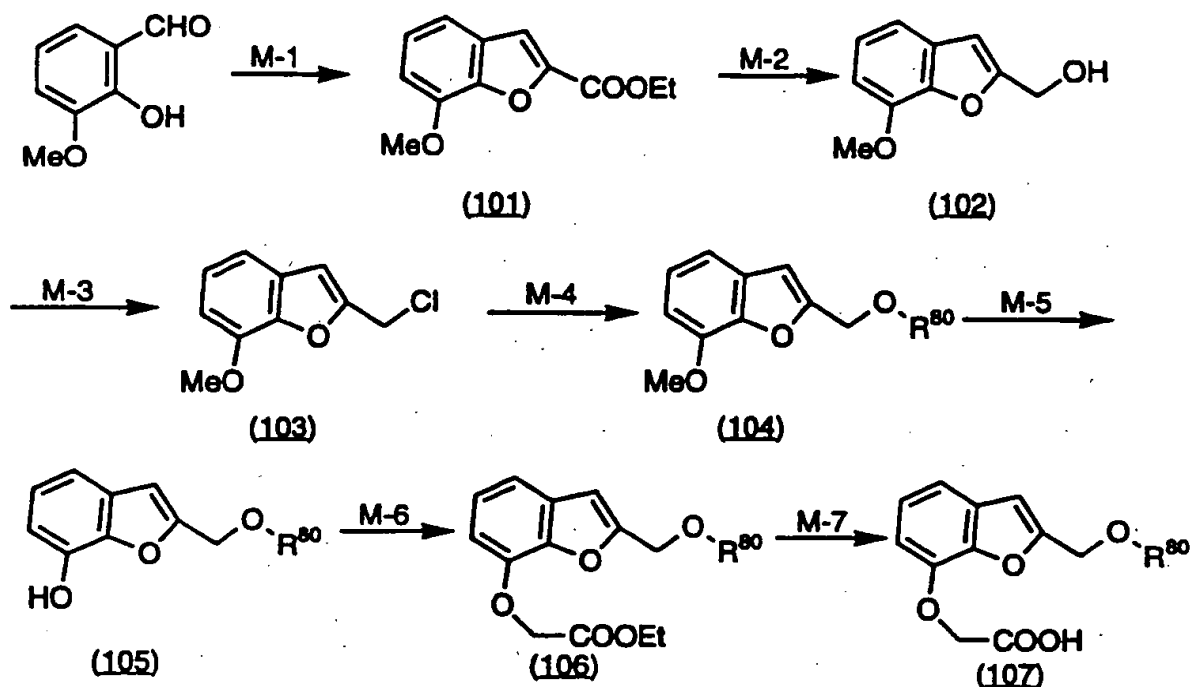
工程L-5は酢酸単位の導入工程であり、工程C-6と同様の方法により行うことができる。

10 工程L-6はメチルエステルの加水分解工程であり、工程B-9と同様の方法により行われる。

本発明に含まれる化合物のうち、R¹が-OCH₂COOHまたは-OCH₂COOEt、R²が-CHR⁵-CHR⁴-O-である化合物のうち、R⁴が-CH₂-O-R⁸⁰であり、R⁵が水素である化合物は製造法Mに示す方法によっ

15 て製造することができる。

【反応式13】



(製造法M)

(式中R⁸⁰は、1つまたは2つのアリル基で置換された炭素数1～5のアルキル、または1つまたは2つのアリル基で置換された炭素数1～8のアルコキシアルキルを表す)。

工程M-1は、 α -バニリンからベンゾフランへの変換工程である。本工程は塩基の存在下、 α -バニリンとプロモ酢酸エチルを加熱することにより、 α -バニリンのOアルキル化、閉環、脱水反応により1段階でベンゾフラン環が構築される工程である。塩基としては、炭酸カリウムが好ましく用いられるがこれに限定されるものではない。溶媒としては、DMFが好ましく用いられる。反応温度は50~150℃、好ましくは80~120℃で行うことができる。

工程M-2はエチルエステルの還元工程であり、工程C-2と同様の方法により行うことができる。

工程M-3は、水酸基を塩素に変換する工程である。本工程は、化合物(102)

)をチオニルクロライドで処理することにより行われる。また反応溶液にピリジンを加えて反応を行っても良い。溶媒としてはジクロロメタン、DMFが好ましく用いられるが、ピリジンを溶媒として行っても良い。また無溶媒で化合物(102)にチオニルクロライドを加えることによっても行うことができる。

- 5 工程M-4は側鎖の導入工程であり、工程D-1と同様の方法により行うことができる。

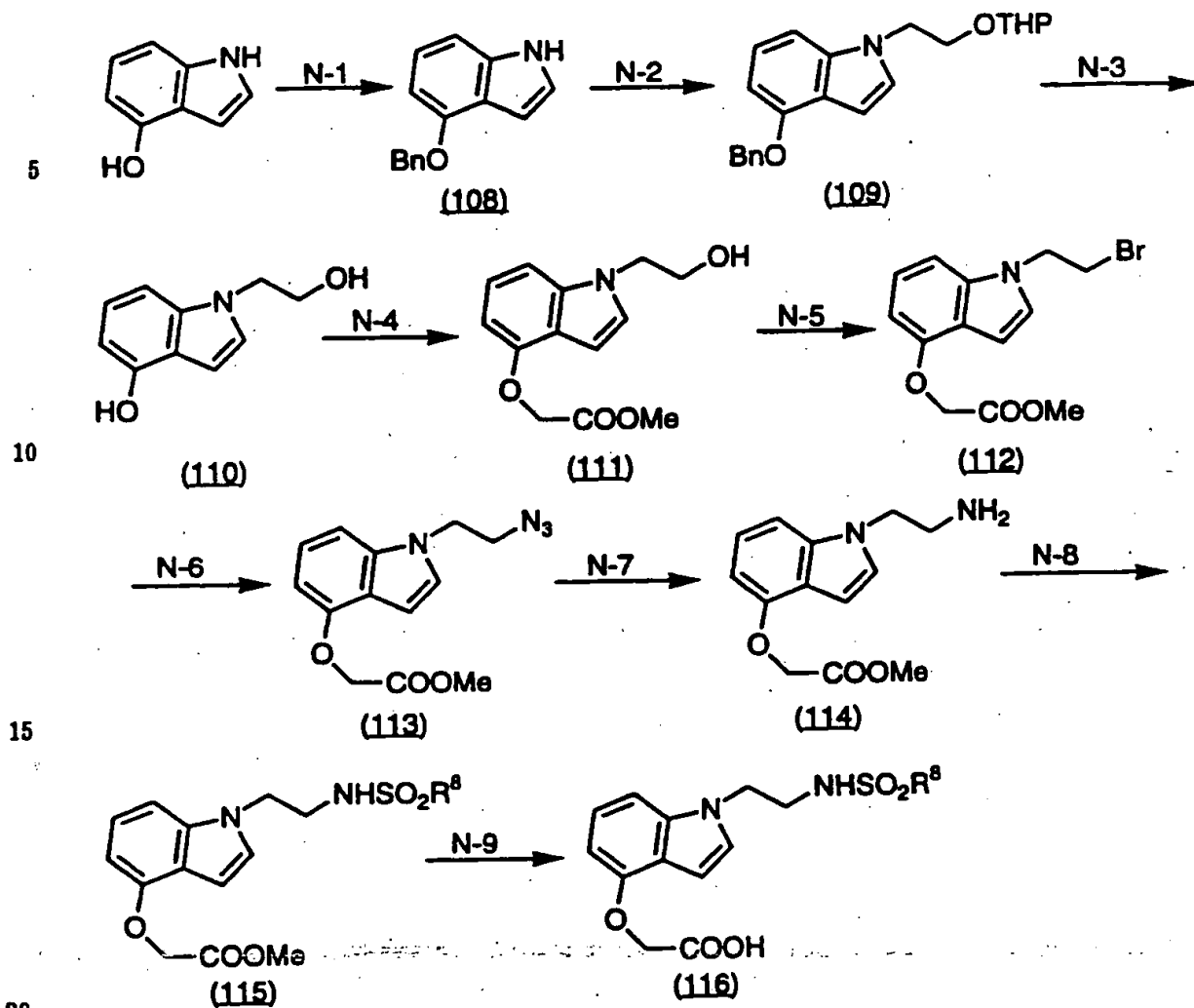
工程M-5はメチルエーテルの脱保護工程であり、工程B-5と同様の方法により行うことができる。

- 10 工程M-6は酢酸単位の導入工程であり、プロモ酢酸メチルの代わりにプロモ酢酸エチルを用いて工程C-6と同様の方法により行うことができる。

工程M-7はメチルエステルの加水分解工程であり、工程B-9と同様の方法により行われる。

- 15 本発明に含まれる化合物のうち、 R^1 が $-OCH_2COOH$ または $-OCH_2COOMe$ 、 R^2 が $-NR^4-CR^5R^6-CHR^7-$ である化合物のうち R^6 、 R^7 が共有結合であり、 R^4 が $-CH_2-CH_2-NHSO_2-R^8$ であり R^5 が水素である化合物は製造法Nに示す方法によって製造することができる。

【反応式14】



(製造法N)

(式中 R^8 は前記定義に同じである)

25 本製造法の出発原料としては、市販の容易に入手可能な4-ヒドロキシインドールを用いる。

工程N-1は、4-ヒドロキシインドールの水酸基をベンジルエーテルで保護する工程である。本工程は通常のベンジル化の条件によって行われる。好ましくは、DMF中、塩基として水酸化ナトリウムを用いて行うことができるが、この限りではない。

工程N-2は化合物(108)の、Nアルキル化工程である。本工程は塩基でN
Hの水素を引き抜き、エチレンブロモヒドリンのテトラヒドロピラニルエーテル
と反応させることにより行われる。塩基としては金属カリウム、水素化カリウム、
t-ブトキシカリウム、金属ナトリウム、水素化ナトリウムなどを用いることが
5 でき、好ましくは水素化ナトリウムを用いることができるが、これに限定される
ものではない。溶媒としては、THF、DMF、エーテル、ジメトキシエタンが
用いられ、好ましくはDMFを用いることができる。反応温度は-20 ~50℃で行
うことができ、好ましくは-10 ~10℃で行われる。

工程N-3はベンジルエーテルの脱保護工程である。本工程はパラジウム-炭
10 素を触媒として用いて、接触水素還元を行うことによって実施される。この工程
によってベンジルエーテルのみならず、テトラヒドロピラニルエーテルも脱保護
することができる。溶媒としてはメタノール、エタノールが好ましく用いられる。
反応温度は0~50℃で行うことができる。

工程N-4は酢酸単位の導入工程であり、工程C-6と同様の方法により行う
15 ことができる。

工程N-5は水酸基を臭素へ変換する工程であり、工程C-7と同様の方法に
より行うことができる。

工程N-6はアジド基の導入工程であり、工程B-3と同様の方法により行う
ことができる。

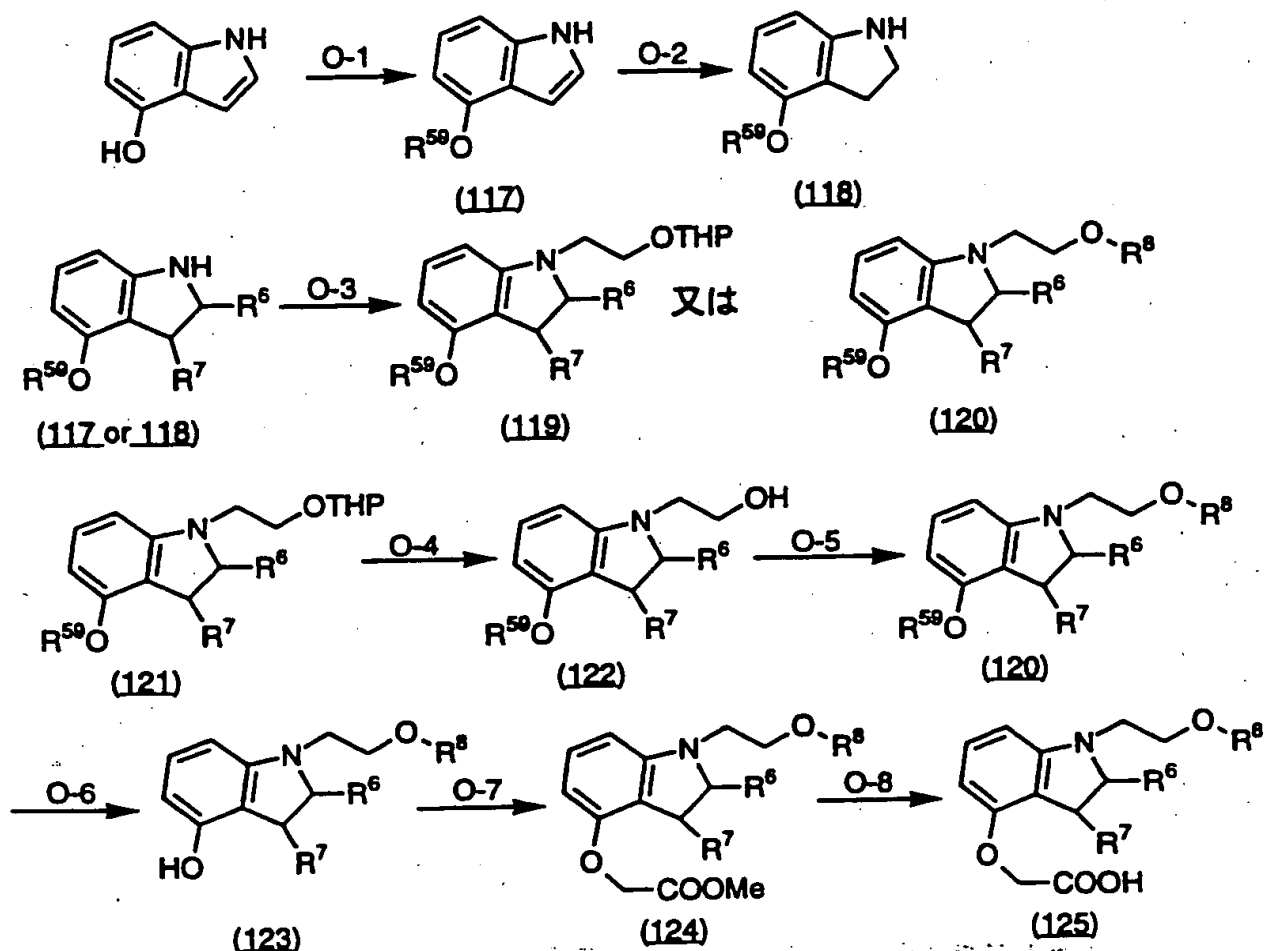
20 工程N-7はアジド基の還元工程であり、工程C-9と同様の方法により行う
ことができる。

工程N-8は化合物(114)のアミノ基を、スルホンアミドへ変換する工程で
あり、工程C-10と同様の方法により行われる。

25 工程N-9はメチルエステルの加水分解工程であり、工程B-9と同様の方法
により行われる。

本発明に含まれる化合物のうち、 R^1 が $-OCH_2COOH$ または $-OCH_2COOMe$ 、 R^2 が $-NR^4-CR^5R^6-CHR^7-$ であり、 R^4 が $-CH_2-CH_2-O-R^8$ であり R^5 が水素であり、 R^6 、 R^7 が共に水素または共有結合である化合物は製造法Oに示す方法によって製造することができる。

【反応式15】



(製造法O)

(式中 R⁶, R⁷ は前記定義に同じであり、R⁵⁹ はメチルまたはベンジルを表す)。

25 工程 O-1 は、4-ヒドロキシインドールの水酸基をベンジルエーテルまたはメチルエーテルで保護する工程である。塩基の存在下、ヨウ化メチルまたはベンジルクロライドと反応させることにより行うことができる。塩基としては水酸化カリウム、水酸化ナトリウムが好ましく用いられるがこの限りではない。溶媒は DMF、メタノールが好ましく用いられる。

工程 O-2 はインドール環をインドリン環へと還元する工程である。本工程は、

ジオキサン中、塩酸およびボランートリメチルアミン錯体を加えて還流温度に加熱することにより行われる。

5 工程O-3は側鎖の導入工程である。本工程はインドール (117) あるいはインドリン (118) のNHの水素を塩基で引き抜き、 $R^8-O-CH_2-CH_2-$
Brを加えることにより行われる。塩基としては水素化ナトリウム、フェニルリチウムが好ましく用いられるが、これらに限られるものではない。溶媒としては、非プロトン性の溶媒を用いることができ、好ましくはDMFが用いられる。反応温度は-20 ~50℃の間から選択され、好ましくは0℃で塩基と側鎖の原料を加えた後、室温まで温度を上げて反応を完結させることにより実施される。また、こ
10 こで得られる化合物 (120) は、 $R^8-O-CH_2-CH_2-Br$ の代わりにエチレンブロモヒドリンのテトラヒドロピラニルエーテルを用いて同様の方法により化合物 (119) とした後、後述の工程O-4およびO-5を行うことによって
も得ることができる。

15 工程O-4はテトラヒドロピラニルエーテルの脱保護工程である。本工程は、化合物 (121) を酸加水分解することにより行われる。酸としては塩酸、硫酸が好ましく用いられる。溶媒としては、THF、メタノール、エタノール、またはこれらと水の混合溶媒が好ましく用いられる。

工程O-5は、化合物 (122) のOアルキル化工程であり、工程E-3と同様の方法により行うことができる。

20 工程O-6は、 R^{59} の脱保護工程である。 R^{59} がメチルである場合は工程B-5と同様の方法により行うことができ、 R^{59} がベンジルの場合は工程N-3と同様の方法により行うことができる。

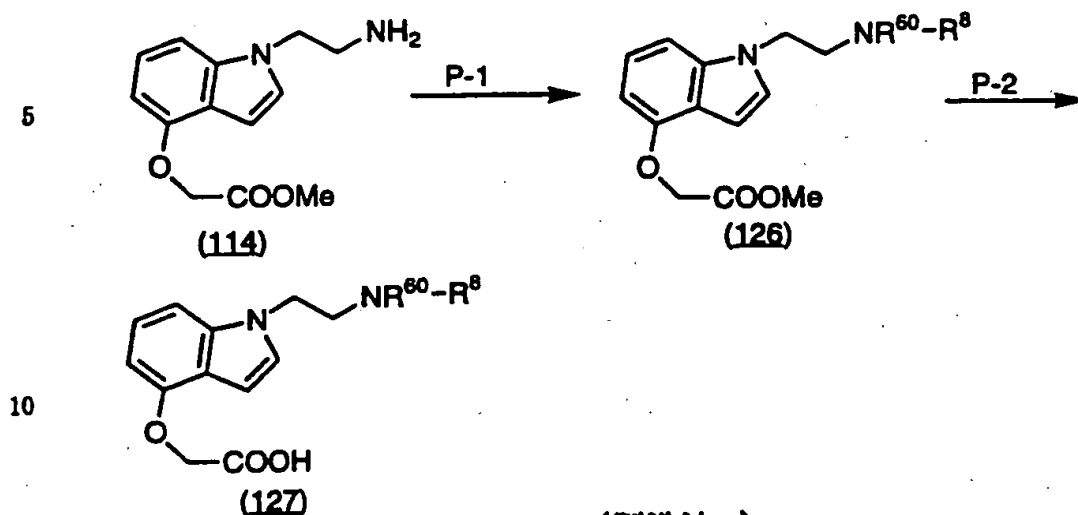
工程O-7は酢酸単位の導入工程であり、工程C-6と同様の方法により行うことができる。

25 工程O-8はメチルエステルの加水分解工程であり、工程B-9と同様の方法により行うことができる。

本発明に含まれる化合物のうち、 R^1 が $-OCH_2COOH$ または $-OCH_2COOMe$ 、 R^2 が $-NR^4-CR^5R^6-CHR^7-$ である化合物のうち R^6 、 R^7 が共有結合であり、 R^4 が $-CH_2-CH_2-NR^{60}-R^8$ であり R^5 が水

素である化合物は製造法Pに示す方法によって製造することができる。

【反応式16】



(製造法P)

(式中 R^8 は前記定義に同じであり、 R^{60} は水素またはベンジルである)

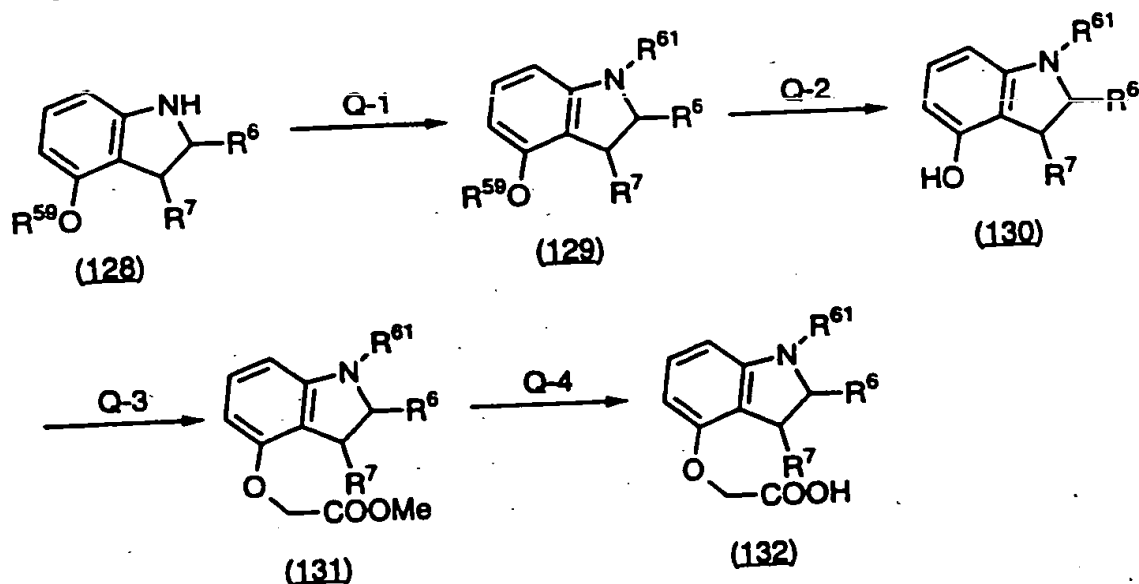
15 工程P-1は化合物(114)のN-アルキル化工程である。本工程は R^{60} が水素の場合は塩基存在下、化合物(114)と R^8-Cl または R^8-Br を反応させることによって達成され、 R^{60} がベンジルの場合はベンジルブロマイドを用いることによって達成される。塩基としては種々の三級アミン、炭酸カリウムを用いることができるが、好ましくは炭酸カリウム、ピリジン、トリエチルアミン、
20 ジイソプロピルエチルアミンである。溶媒としてはDMF、アセトニトリルが好ましい。反応温度は20℃から150℃の間で行うのが好ましい。

工程P-2はメチルエステルの加水分解工程であり、工程B-9と同様の方法によって行うことができる。

本発明に含まれる化合物のうち、 R^1 が $-OCH_2COOH$ または $-OCH_2COOMe$ 、 R^2 が $-NR^4-CR^5R^6-CHR^7-$ であり、 R^4 が炭素数2から10の1つまたは2つの(置換されていてもよい)フェニル基で置換されたアルキルであり、であり R^5 が水素であり、 R^6 、 R^7 が共に水素または共有結合である化合物は製造法Qに示す方法によって製造することができる。

25

【反応式17】



(製造法Q)

- 15 (式中R⁶、R⁷、R⁵⁹は前記定義に同じであり、R⁶¹は1つまたは2つの(置換されていてもよい)フェニル基で置換された炭素数2から10のアルキル基を表す)。

工程Q-1は側鎖の導入工程である。本工程はインドールあるいはインドリンのNHの水素を塩基で引き抜き、R⁶¹-BrあるいはR⁶¹-Clを加えることにより行われる。塩基としては水素化ナトリウム、フェニルリチウムが好ましく用
20 いられるが、これらに限られるものではない。溶媒としては、非プロトン性の溶媒を用いることができ、好ましくはDMFが用いられる。反応温度は-20 ~ 50℃の間から選択される。

工程Q-2は、R⁵⁹の脱保護工程である。R⁵⁹がメチルである場合は工程B-5と同様の方法により行うことができ、R⁵⁹がベンジルの場合は工程N-3と同様の方法により行うことができる。
25

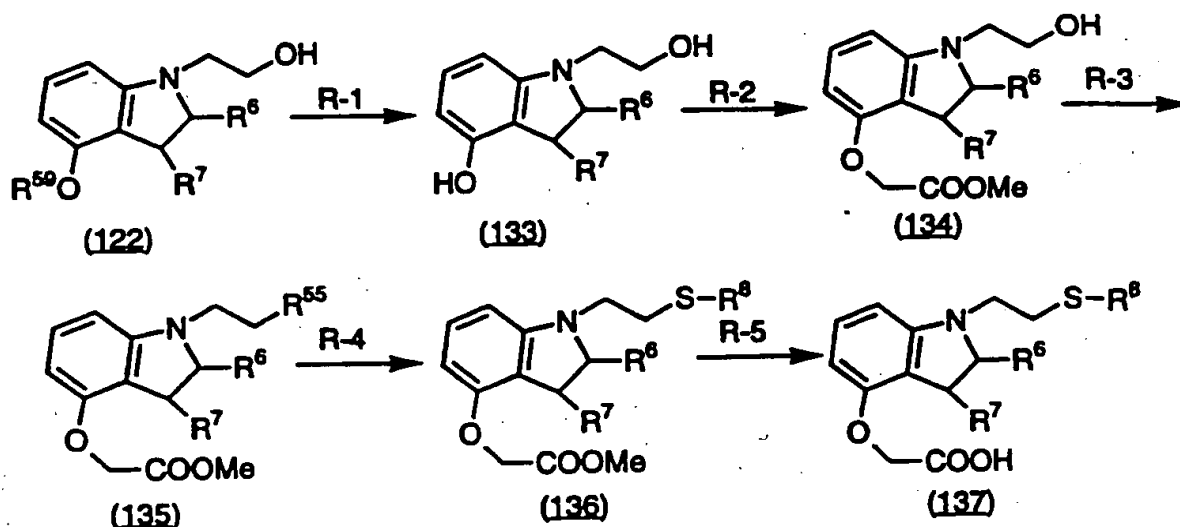
工程Q-3は酢酸単位の導入工程であり、工程C-6と同様の方法により行うことができる。

工程Q-4はメチルエステルの加水分解工程であり、工程B-9と同様の方法

により行うことができる。

本発明に含まれる化合物のうち、 R^1 が $-OCH_2COOH$ または $-OCH_2COOMe$ 、 R^2 が $-NR^4-CR^5R^6-CHR^7-$ であり、 R^4 が $-CH_2-CH_2-S-R^8$ であり、であり R^5 が水素であり、 R^6 、 R^7 が共に水素または共有結合である化合物は製造法Rに示す方法によって製造することができる。

【反応式18】



(製造法R)

(式中 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{55} 、 R^{59} は前記定義に同じである)。

工程R-1は、工程O-4で得ることができる化合物(122)の R^{59} を脱保護する工程である。 R^{59} がメチルである場合は工程B-5と同様の方法により行うことができ、 R^{59} がベンジルの場合は工程N-3と同様の方法により行うことができる。

工程R-2は酢酸単位の導入工程であり、工程C-6と同様の方法によって行うことができる。

工程R-3は水酸基を脱離基 R^{55} へと変換する工程であり、工程C-7と同様の方法によって行うことができる。

工程R-4は側鎖の導入工程であり、工程D-1と同様の方法によって行うことができる。

工程R-5はメチルエステルの加水分解工程であり、工程B-9と同様の方法

によって行うことができる。

本発明の化合物は光学活性体の構造式をもって示されているが、この一般式は d 体、l 体及び d l 体を表わすものとする。工程 A～R は d 体、l 体及び d l 体について全く同様に適用できるものである。

- 5 工程 A～R を d l 体で実施した場合、ラセミ体で得られる一般式 [I] で表される化合物は光学活性のカラムクロマトグラフィーの技術によって容易にその d 体、l 体に分離できる。

- 10 本発明の化合物は強力な TXA_2 受容体拮抗作用および PGI_2 受容体アゴニスト作用を持つことにより血小板凝集抑制作用、血管収縮抑制作用、気管支筋収縮抑制作用等の薬理作用を有しており、高血圧症、心筋梗塞、狭心症、PTCA 後の血栓形成、脳梗塞、一過性脳虚血発作、末梢循環障害（バージャー氏病、レイノー病、ペーチェット病、血栓性血小板減少性紫斑症、肝、腎障害等）、動脈硬化症、糖尿病に併発する血小板機能障害、網膜血管閉塞症、高脂血症、ループス腎炎、振動病、気管支喘息、アレルギー疾患等の治療と予防に有効である。
- 15 この目的のためには、通常静脈注射、動注、筋注、経皮、皮下又は経口で本発明の化合物が投与できる。通常経口又は直腸投与の際には $1 \mu g / kg / 日 \sim 100 mg / kg / 日$ の範囲で 1 日 1～4 回にわけて投与される。点滴静注又は動注の場合には $1 ng / kg / 分 \sim 100 \mu g / kg / 分$ の範囲で投与すれば好ましい結果が得られる。通常の筋注、筋注、皮下注の場合には $0.1 \mu g / kg / 日 \sim 100 mg / kg / 日$ の範囲で 1 日 1～4 回にわけて投与する。これらの投与
- 20 の場合、その投与量は上記の範囲から患者の年齢、性別、状態及び薬剤の投与回数等を考慮して選択される。

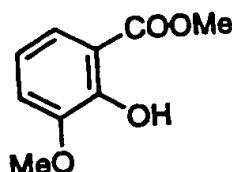
- 本発明の化合物は、澱粉、乳糖、白糖、ブドウ糖、微結晶セルロース、ある種の粘土のような賦形剤、着色剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、被覆剤を含む固形物の形で経口投与できる。又本発明の化合物は、これらの殺菌溶液の形で非経口的に投与してもよく、また他の溶質、たとえば液を等張するに十分な塩化ナトリウム又はグルコース等を含んでいてもよい。本発明の化合物は化学構造上の安定性を有しているため、製剤上の難点はなく、上記経口用の製剤（錠剤、散剤、顆粒剤）および各種注射剤、坐剤、軟膏、ローション剤等幅広い投与法を応用できる。
- 5

次に本発明の一部について実施例を示す。

参考例 1

3-メトキシサリチル酸メチル

5



3-メトキシサリチル酸(23.8g)を無水メタノール(400ml)に溶かし、濃硫酸(2.5ml)を加えて、25時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重層水、水、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウム上で乾燥した。硫酸マグネシウムを濾過後、溶媒を留去した。酢酸エチル/n-ヘキサンより再結晶して目的化合物(24.6g, 収率 96%)を得た。

m. p 64.0-64.5°C (酢酸エチル/n-ヘキサンより再結晶)

IR (KBr法) 3342, 1688, 1628, 1597, 1510, 1466, 1379, 1346, 1274, 1224, 1191, 1145, 1079, 998, 940, 853, 789, 762, 741, 723, 679, 650, 586, 528, 441 cm⁻¹

NMR (300MHz CDCl₃)

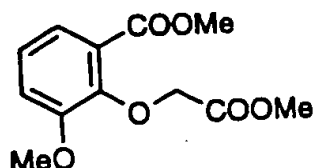
δ 11.01 (1H, s), 7.44 (1H, dd, J=2, 8Hz), 7.05 (1H, dd, J=2, 8Hz), 6.83 (1H, t, J=8Hz), 3.96 (3H, s), 3.91 (3H, s)

EI-MS m/e 182 (M⁺)

20 参考例 2

2-メトキシカルボニルメチルオキシ-3-メトキシ安息香酸メチル

25



3-メトキシサリチル酸メチル(22.5g)とプロモ酢酸メチル(20.4g)をDMF(370ml)に溶かし、無水炭酸カリウム(20.2g)を加えて室温で30時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウム上で乾燥した。硫酸マグネシウムを濾過後、

溶媒を留去した。減圧蒸留で精製 (b p 157-159°C/6mmHg) して目的化合物 (23. 2g, 収率 91%) を得た。

m. p 71 °C (酢酸エチル/n-ヘキサンより再結晶)

I R (K B r 法) 3342, 1688, 1628, 1597, 1510, 1466, 1379, 1346, 1274, 1224, 1191, 11
5 45, 1079, 998, 940, 853, 789, 762, 741, 723, 679, 650, 586, 528, 441cm⁻¹

NMR (300MHz CDCl₃)

δ 7.33 (1H, dd, J=2, 8Hz), 7.12 (1H, t, J=8Hz), 7.06 (1H, dd, J=2, 8Hz), 4.69 (2H, s),
3.89 (3H, s), 3.86 (3H, s), 3.82 (3H, s)

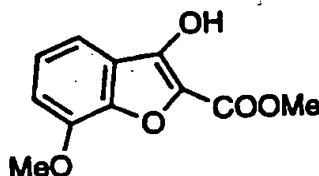
E I - M S m/e 254 (M⁺)

10

参考例 3

3-ヒドロキシ-7-メトキシベンゾフラン-2-カルボン酸メチル

15



20

水素化ナトリウム (752mg) をn-ヘキサンで洗い、減圧下乾燥させた。2-メトキシカルボニルメチルオキシ-3-メトキシ安息香酸メチル (4.68g) をトルエン (50ml) に溶かして加え、100 °C で22時間攪拌した。反応液を1 N塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウム上で乾燥した。硫酸マグネシウムを濾過後、溶媒を留去した。酢酸エチル/n-ヘキサンより再結晶して目的化合物 (2.53g, 収率 63%) を得た。

m. p 114°C (酢酸エチル/n-ヘキサンより再結晶)

I R (K B r 法) 3342, 1688, 1628, 1597, 1510, 1466, 1379, 1346, 1274, 1224, 1191, 11
25 45, 1079, 998, 940, 853, 789, 762, 741, 723, 679, 650, 586, 528, 441cm⁻¹

NMR (300MHz CDCl₃)

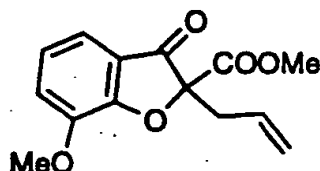
δ 8.07 (1H, bs), 7.32 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.22 (1H, t, J=8Hz), 6.97 (1H, dd, J=1, 8Hz),
4.00 (3H, s), 3.99 (3H, s)

E I - M S m/e 222 (M⁺)

参考例 4

7-メトキシ-3-オキソ-2-(2-プロペニル)-2,3-ジヒドロベン
ゾフラン-2-カルボン酸メチル

5



3-メトキシ-2-(メトキシカルボニルメトキシ)安息香酸メチル(19.39g)
10 をトルエン(200ml)に溶解した。この溶液に水素化ナトリウム(3.36g)を加え室
温で20分攪拌し、さらに2時間還流した。反応溶液を減圧蒸留してトルエンを除
いた後、残渣をDMF(150ml)に溶解した。この溶液にアリルブロマイド(8.6ml)
を加えて15.5時間攪拌した。反応溶液に酢酸(2ml)を加えて溶媒を減圧除去した。
残渣をトルエン(200ml)に溶解し、1時間還流した。反応溶液を室温まで冷却し
15 て水(150ml)に注ぎ有機層を分離した後、水層を酢酸エチル(100ml)で抽出した。
有機層を合わせて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナ
トリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過後、溶媒を減圧除去し、残渣をシリ
カゲルを用いたカラムクロマトグラフィー(溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=3/1
)により精製して目的化合物(18.42g, 収率92%)を得た。

20 I-R (液膜法) 2970, 1745, 1718, 1640, 1617, 1600, 1506, 1440, 1350, 1261, 1194, 1170,
1153, 1125, 1081, 1065, 1013, 965, 936, 888, 847, 808, 771, 731 cm^{-1}

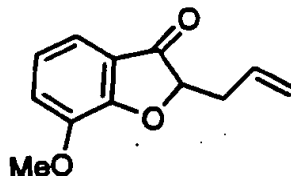
NMR (300MHz CDCl_3)

δ 7.24(1H, dd, $J=7.7, 1.4\text{Hz}$), 7.15(1H, dd, $J=8.0, 1.4\text{Hz}$), 7.06(1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 5.
67(1H, ddt, $J=17.3, 10.1, 7.1\text{Hz}$), 5.27-5.20(1H, m), 5.11-5.07(1H, m), 3.99, 3.75(ea
25 ch3H, s), 3.08(1H, ddt, $J=14.5, 7.2, 1.1\text{Hz}$), 2.91(1H, ddt, $J=14.6, 7.7, 4.1\text{Hz}$) E I
-MS m/e 262 (M^+)

参考例 5

7-メトキシ-3-オキソ-2-(2-プロペニル)-2,3-ジヒドロベン

ソフラン



5

7-メトキシ-3-オキソ-2-(2-プロペニル)-2,3-ジヒドロベン
 ソフラン-2-カルボン酸メチル(18.42g)、濃硫酸(2ml)をt-ブチルアルコー
 ル(150ml)に溶解し22.5時間還流した。反応溶液を室温まで冷却した後、飽和炭
 酸水素ナトリウム水溶液で中和し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥
 10 した。硫酸ナトリウムを濾過後、溶媒を減圧除去し、残渣をシリカゲルを用いた
 カラムクロマトグラフィー(溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=4/1)により精製し
 て目的化合物(11.39g, 収率79%)を得た。

I R (液膜法) 3080, 3014, 2940, 2844, 1717, 1644, 1603, 1506, 1441, 1352, 1319, 1270,
 1209, 1185, 1168, 1091, 1064, 1029, 1011, 922, 876, 855, 797, 752, 733 cm^{-1}

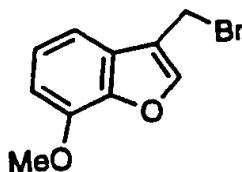
15 NMR (300MHz CDCl_3)

δ 7.24(1H, dd, $J=7.7, 1.1\text{Hz}$), 7.15(1H, dd, $J=7.7, 1.1\text{Hz}$), 7.02(1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 5.
 82(1H, ddt, $J=17.3, 10.1, 6.9\text{Hz}$), 5.24(1H, ddd, $J=7.3, 1.6, 1.4\text{Hz}$), 5.14-5.09(1H, m
), 4.68(1H, dd, $J=6.8, 4.7\text{Hz}$), 3.96(3H, s), 2.89-2.78(1H, m), 2.66-2.55(1H, m) E I
 -MS m/e 204 (M^+)

20

参考例6

3-ブロモメチル-7-メトキシベンゾフラン



25

文献既知(J. Org. Chem., 53, 423-425(1988))の方法により得られる、7-メト
 キシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-オン(1.00g), ジブロモメタン(1.3m
 l)をテトラヒドロフラン(30ml)に溶かし、 -78°C に冷却した。この溶液にn-

ブチルリチウム(1.62M 14.8ml)を10分かけて滴下し、 -78°C で30分攪拌した。反応溶液に酢酸(2ml)を加え、水層(30ml)に注いだ。水層を酢酸エチル(20ml)で2回抽出し、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過後、溶媒を減圧除去した。得られた残渣をベンゼン(30ml)に溶かし、p-トルエンスルホン酸(121mg)を加えて、室温で10.5時間攪拌した。
5 溶媒を減圧除去して、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー(溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=15/1)により精製して目的化合物(607mg, 収率41%)を得た。
m. p $66 \sim 67^{\circ}\text{C}$ (ヘキサン/酢酸エチルから再結晶)

IR (KBr法) 3118, 1626, 1595, 1493, 1468, 1433, 1361, 1286, 1270, 1216, 1203, 1178, 1149, 1108, 1046, 922, 822, 783, 741, 719, 681, 656, 607, 582 cm^{-1}

NMR (90MHz CDCl_3)

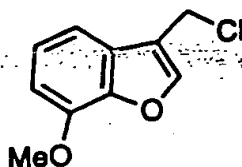
δ 7.69(1H, s), 7.29-7.22(2H, m), 6.85(1H, dd, $J=2.9, 6.0\text{ Hz}$), 4.61(2H, d, $J=0.7\text{ Hz}$), 4.01(3H, s)

EI-MS m/e 241 (M^+)

15

参考例7

3-クロロメチル-7-メトキシベンゾフラン



20

参考例6のジブロモメタンの代わりに、クロロブロモメタンを使い、7-メトキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-オン(5.03g)から目的化合物(2.23g, 収率37%)を得た。

IR (KBr法) 3120, 2966, 1626, 1595, 1495, 1466, 1456, 1435, 1363, 1288, 1272, 1203, 1180, 1156, 1133, 1112, 1060, 1044, 924, 824, 783, 737, 721, 694, 677, 627, 605 cm^{-1}

NMR (90MHz CDCl_3) δ 7.67(1H, s), 7.28-7.21(2H, m), 6.89(1H, m), 4.74(2H, d, $J=0.7\text{ Hz}$), 4.01(3H, s)

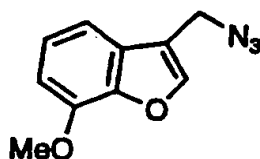
25

EI-MS m/e 196 (M^+)

参考例 8

3-アジドメチル-7-メトキシベンゾフラン

5



3-ブロモメチル-7-メトキシベンゾフラン(565mg)、アジ化ナトリウム(23
10 0mg)をメタノール-水(5:1 10ml)に溶かし、1時間還流した。反応溶液を室温
まで冷却後、水層(30ml)に注ぎ酢酸エチル(20ml)で2回抽出した。有機層を合
わせて飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過後、
溶媒を減圧除去し、残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー(溶媒
:ヘキサン/酢酸エチル=9/1)により精製して目的化合物(452mg, 収率95%)を
15 得た。

IR (液膜法) 2944, 2844, 2104, 1628, 1593, 1495, 1437, 1361, 1344, 1288, 1270, 1245, 1
212, 1180, 1149, 1106, 1052, 787, 729 cm^{-1}

NMR (90MHz $CDCl_3$)

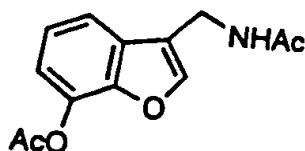
δ 7.66(1H, s), 7.26-7.19(2H, m), 6.90-6.80(1H, m), 4.45(2H, s), 0.03(3H, s)

20 EI-MS m/e 203 (M^+)

参考例 9

7-アセトキシ-3-(アセチルアミノ)メチルベンゾフラン

25



3-アジドメチル-7-メトキシベンゾフラン(325mg)をジエチルエーテル(10
ml)に溶かし、0℃に冷却した。この溶液に水素化リチウムアルミニウム(91mg)を

加え 0℃で1時間、さらに室温で1.5時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を濃縮した後、残渣をジメチルホルムアミド (7ml) に溶かした。この溶液に：
 5 ーブトキシカリウム (415mg)、*n*-プロパンチオール (0.34ml) を加えて、100℃で1.5時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を 0℃に冷却し、ピリジン (1.2ml)、塩化アセチル (1.05ml) を加え40分攪拌した。反応溶液を水層 (30ml) に注ぎ酢酸エチル (20ml) で2回抽出した。有機層を合わせて 1 N塩酸 (20ml)、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過後、溶媒を減圧除去し、残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー (溶媒：クロロホルム/メタノール
 10 =95/5) により精製して目的化合物 (260mg, 収率66%) を得た。

m. p 138~139℃ (ヘキサン/酢酸エチルから再結晶)

I R (K B r 法) 3298, 1763, 1651, 1591, 1560, 1522, 1510, 1493, 1475, 1460, 1437, 1375, 1344, 1296, 1284, 1251, 1218, 1191, 1170, 1145, 1098, 1083, 1052, 1019, 967, 899, 876 cm^{-1}

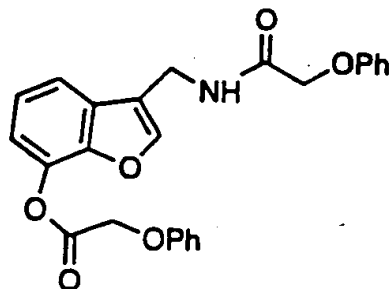
15 NMR (90MHz CDCl_3)

δ 7.57 (1H, s), 7.54-7.03 (3H, m), 4.55 (2H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 2.40 (3H), 2.01 (3H, s)

E I -MS m/e 247 (M^+)

参考例 10

20 7-フェノキシアセトキシ-3-((フェノキシアセチルアミノ)メチル)ベンゾフラン



参考例 4 の塩化アセチルの代わりに、フェノキシアセチルクロライドを用いて、

3-アジドメチル-7-メトキシベンゾフラン (452mg) から目的化合物 (278mg,

収率29%)を得た。

m. p 117~118 °C (ヘキサン/酢酸エチルから再結晶)

I R (K B r 法) 3622, 3418, 3126, 1794, 1783, 1688, 1626, 1601, 1589, 1535, 1491, 1458, 1437, 1365, 1344, 1301, 1290, 1249, 1236, 1197, 1172, 1149, 1089, 1075, 1060, 1015,

5 967, 851, 837, 824, 801, 768, 750 cm^{-1}

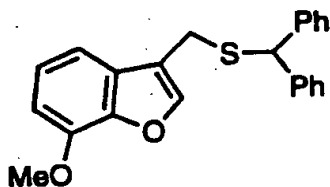
NMR (90MHz CDCl_3)

δ 7.56(1H, s), 7.53-6.83(13H, m), 4.99(2H, s), 4.65(2H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 4.55(2H, s)

E I - M S m/e 431 (M^+)

10 参考例 11

3 - (ジフェニルメチルチオメチル) - 7 - メトキシベンゾフラン



15

アルゴン雰囲気下、ジフェニルメタンチオール(121mg)をDMF(2ml)に溶かし、室温で攪拌した。この溶液にt-ブトキシカリウム(81mg)、3-クロロメチル-7-メトキシベンゾフラン(118mg)を加えて室温で攪拌した。原料の消失を確認した後、反応溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液(5ml)に注ぎ、酢酸エチル(10ml)で3回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過後、溶媒を減圧除去し、残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー(溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=20/1)により精製して目的化合物(183mg, 収率85%)を得た。

20

I R (液膜法) 1626, 1589, 1493, 1452, 1433, 1354, 1274, 1203, 1180, 1156, 1100, 1046, 789, 739, 704 cm^{-1}

25

NMR (400MHz CDCl_3)

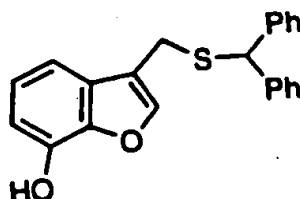
δ 7.39-7.15(13H, m), 6.83(1H, dd, $J=7.8, 1.0\text{Hz}$), 5.00(1H, s), 4.02(3H, s), 3.63(2H, s)

E I - M S m/e 360 (M^+)

参考例 1 2

3 - (ジフェニルメチルチオメチル) - 7 - ヒドロキシベンゾフラン

5



アルゴン雰囲気下、3 - (ジフェニルメチルチオメチル) - 7 - メトキシベン
 ソフラン(45mg)をDMF(3ml)に溶かし、室温で攪拌した。この溶液にn-プロ
 10 パンチオール(0.20ml)、t-ブトキシカリウム(47mg)を加えて100℃で攪拌した。
 原料の消失を確認した後、反応溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液(5ml)に注ぎ、
 酢酸エチル(10ml)で3回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、硫酸
 ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過後、溶媒を減圧除去し、残渣をシ
 リカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー(溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=5/1
 15 ~3/1)により精製して目的化合物(26mg, 収率60%)を得た。

I R (液膜法) 3400, 1622, 1491, 1448, 1357, 1274, 1222, 1183, 1096, 969, 785, 733, 70
 2 cm⁻¹

NMR (400MHz CDCl₃)

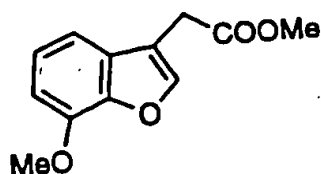
δ 7.39-7.09(13H, m), 6.85(1H, dd, J=7.8, 1.0Hz), 5.47(1H, br s), 5.02(1H, s), 3.
 20 63(3H, d, J=1.0Hz)

E I - MS m/e 346 (M⁺)

参考例 1 3

7 - メトキシベンゾフラン - 3 - 酢酸メチル

25



7 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 3 - オン(10.36g)、メチル (

トリフェニルホスホラニリデン) アセテート (26.92g) をキシレン (200ml) に加えて28時間還流した。反応溶液を室温に冷却後、シクロヘキサン (100ml) を加え濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー (溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=5/1) により精製して目的化合物 (12.37g, 収率91%) を得た。

I R (液膜法) 2956, 1738, 1628, 1591, 1495, 1437, 1363, 1319, 1270, 1207, 1168, 1100, 1050, 1009, 787, 733, 625 cm^{-1}

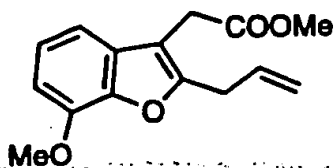
NMR (90MHz CDCl_3)

δ 7.63 (1H, s), 7.25-7.13 (2H, m), 6.80 (1H, dd, $J=5.5, 3.3\text{Hz}$), 4.00 (3H, s), 3.72 (3H, s), 3.69 (2H, d, $J=1.1\text{Hz}$)

E I - MS m/e 220 (M^+)

参考例 14

(7-メトキシ-2-(2-プロペニル)ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチル



亜鉛粉末 (5.92g) に THF (10ml) を加えて、触媒量のヨウ素を加えた。この溶液を激しく攪拌しながら、7-メトキシ-3-オキソ-2-(2-プロペニル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン (6.16g)、プロモ酢酸メチル (8.9ml) を THF (90ml) に溶解した溶液を室温で少量加えて発熱したのを確認した後、反応溶液を 0℃ に冷却し、15分かけて残りの溶液を滴下した。反応溶液を 0℃ で 3 時間攪拌し、室温に戻してさらに 2.5 時間攪拌した。反応溶液に酢酸 (5.5ml) を加えて、セライトを用いて濾過した。溶媒を減圧除去した後、残渣をトルエン (100ml) に溶解し、p-トルエンスルホン酸 (536mg) を加えて室温で 2 時間攪拌した。反応溶液を水 (150ml) に注ぎ、酢酸エチル (50ml) で 2 回抽出した。有機層を合わせて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

硫酸ナトリウムを濾過後、溶媒を減圧除去し、残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝3/1）により精製して目的化合物(5.23g, 収率67%)を得た。

m. p 65～66℃（ヘキサン／酢酸エチルから再結晶）

5 IR (KBr 法) 2998, 2950, 1735, 1628, 1591, 1498, 1441, 1425, 1386, 1329, 1308, 1280, 1266, 1231, 1213, 1198, 1181, 1166, 1144, 1094, 1069, 1007, 992, 916, 899, 849, 827, 783, 761, 726 cm^{-1}

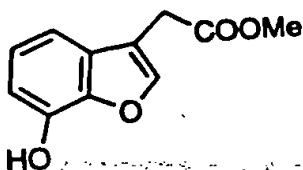
NMR (300MHz CDCl_3)

10 δ 7.15(1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 7.09(1H, dd, $J=7.7, 1.4\text{Hz}$), 6.77(1H, dd, $J=7.4, 1.4\text{Hz}$), 5.82(1H, ddt, $J=17.2, 10.2, 6.3\text{Hz}$), 5.15(1H, dq, $J=25.6, 1.6\text{Hz}$), 3.99, 3.68(each 3H, s), 3.63(2H, s), 3.57(2H, dt, $J=6.3, 1.6\text{Hz}$)

EI-MS m/e 260 (M^+)

参考例 15

15 (7-ヒドロキシベンゾフラン-3-イル) 酢酸メチル



20 (7-メトキシベンゾフラン-3-イル) 酢酸メチル(12.37g)をジクロロメタン(50ml)に溶かし、-78℃に冷却した。この溶液にボロントリブromide(1.0M 120ml)を50分かけて滴下した。滴下終了後、温度を室温まで上げて3時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を-78℃に冷却してメタノール(100ml)を加えた。反応溶液に炭酸水素ナトリウムを加えて中和した後、濾過した。濾液を濃縮し、水層(300ml)に注ぎエーテル(150ml)で2回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過後、溶媒を減圧除去し、残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝2/1）により精製して目的化合物(10.53g, 収率91%)を得た。

25 m. p 58～59℃（シクロヘキサン／酢酸エチルから再結晶）

I R (K B r 法) 3284, 1698, 1593, 1495, 1473, 1365, 1294, 1261, 1180, 1129, 1093, 1015, 977, 772, 727 cm^{-1}

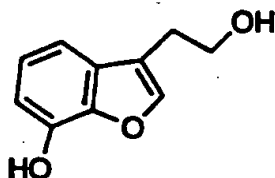
NMR (90MHz CDCl_3)

δ 7.66(1H, s), 7.31-7.09(2H, m), 6.87(1H, dd, $J=4.2, 4.8\text{Hz}$), 5.58(1H, brm), 3.79(3H, s), 3.75(2H, d, $J=1.1\text{Hz}$)

参考例 16

7-ヒドロキシ-3-(2-ヒドロキシエチル)ベンゾフラン

10



(7-ヒドロキシベンゾフラン-3-イル) 酢酸メチル(1.46g) を THF (30ml) に溶かし、0℃に冷却した。この溶液に水素化リチウムアルミニウム(269mg) を加えて3.5 時間攪拌した。反応溶液に 1 N塩酸を加えてpHを 2 以下にした後、水層(50ml)に注ぎ、酢酸エチル(20ml)で 2 回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過後、溶媒を減圧除去し、残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー (溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=1/1) により精製して目的化合物(1.09g, 収率86%)を得た。

20 m. p 116~117 °C (ヘキサン/酢酸エチルから再結晶)

I R (K B r 法) 3416, 3090, 2982, 2940, 1597, 1491, 1477, 1408, 1363, 1319, 1267, 1185, 1168, 1137, 1098, 1054, 1017, 980, 934, 855, 799, 787, 739, 704, 634, 572, 557, 545 cm^{-1}

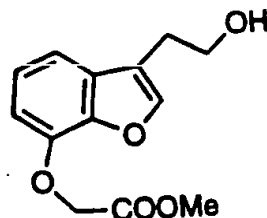
NMR (90MHz CDCl_3)

25 δ 7.48(1H, s), 7.08-7.02(2H, m), 6.92-6.75(1H, m), 3.89(2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.90(2H, t, $J=5.5\text{Hz}$)

E I -MS m/e 178 (M^+)

参考例 17

(3-(2-ヒドロキシエチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸メチル



5

7-ヒドロキシ-3-(2-ヒドロキシエチル)ベンゾフラン(1.09g)、プロ
モ酢酸メチル(0.86ml)、炭酸カリウム(930mg)をDMF(50ml)に加え、室温で18
時間攪拌した。反応溶液を濾過後、濾液を濃縮して水層(150ml)に注ぎ、酢酸エ
チル(20ml)で2回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリ
ウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過後、溶媒を減圧除去し、残渣をシリカゲ
ルを用いたカラムクロマトグラフィー(溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=1/1 ~ 1/2
)により精製して目的化合物(1.48g, 収率97%)を得た。

IR (KBr法) 3500, 3456, 3422, 2860, 1746, 1715, 1673, 1630, 1586, 1495, 1481, 14
50, 1435, 1379, 1270, 1207, 1156, 1098, 1085, 1062, 1040, 1009, 953, 868, 830, 787, 745,
731 cm^{-1}

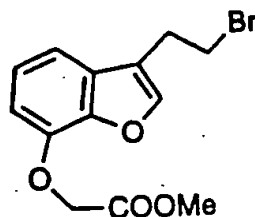
NMR (90MHz CDCl_3)

δ 7.53(1H, s), 7.26-7.13(2H, m), 6.78(1H, dd, $J=6.6, 2.6\text{Hz}$), 4.88(2H, s), 4.03-3.
89(2H, m), 3.81(3H, s), 2.93(2H, dt, $J=6.2, 0.9\text{Hz}$)

20

参考例 18

(3-(2-ブロモエチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸メチル



25

(3-(2-ヒドロキシエチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸メチル(
1.30g)をTHF(15ml)に溶かし0℃に冷却した。この溶液にトリフェニルホスフ

イン(2.05g)、N-ブロモスクシイミド(NBS 1.39g)を加えて1時間攪拌した。反応溶液にヘキサン(10ml)を加えてセライト濾過し、濾液を水層(50ml)に注ぎ酢酸エチル(20ml)で2回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過後、溶媒を減圧除去し、残渣を
5 シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー(溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=3/1)により精製して目的化合物(1.39g, 収率85%)を得た。

m. p 58 ~59°C (ヘキサン/酢酸エチルから再結晶)

I R (K B r 法) 3110, 2956, 2916, 1767, 1628, 1591, 1499, 1435, 1390, 1365, 1296, 1278, 1214, 1203, 1149, 1116, 1085, 988, 948, 905, 84583, 745, 729, 650, 590, 545 cm^{-1}

10 NMR (90MHz CDCl_3)

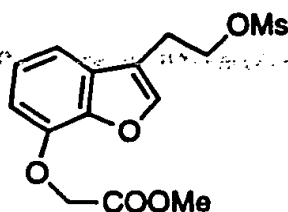
δ 7.54(1H, s), 7.20-7.14(2H, m), 6.81(1H, m), 4.88(2H, s), 3.81(3H, s), 3.73-3.56(2H, m), 3.32-3.24(2H, m)

E I - M S m/e 312 (M^+)

15 参考例19

(3-(2-メタンスルホニルオキシエチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸メチル

20



(3-(2-ヒドロキシエチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸メチル(4.12g)をジクロロメタン(120ml)に溶かし、トリエチルアミン(3ml)とメタンスルホニルクロリド(1.35ml)とを加え、0°Cで1.5時間攪拌した。反応液を1N塩酸にあげ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水、飽和重層水、水、飽和食塩水で洗い、硫酸ナトリウム上で乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過後、溶媒を留去した。n-ヘキサン/酢酸エチルより再結晶して目的化合物(5.25g, 収率97%)を得た。

25

m. p 102.0°C (酢酸エチル/n-ヘキサンより再結晶)

I R (K B r 法) 3130, 1763, 1630, 1586, 1493, 1439, 1354, 1288, 1203, 1172, 1091, 984, 963, 907, 843, 793, 758, 735, 717, 526, 472 cm^{-1}

NMR (300MHz CDCl_3)

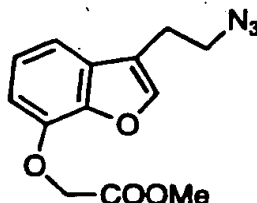
5 δ 7.56(1H, s), 7.21(1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 7.17(1H, t, $J=8\text{Hz}$), 6.79(dd, 1H, $J=2, 8\text{Hz}$), 4.89(2H, s), 4.48(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.92(3H, s), 3.81(3H, s), 3.15(2H, dt, $J=1, 7\text{Hz}$)

E I - M S m/e 328 (M^+)

参考例 20

(3-(2-アジドエチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸メチル

10



参考例 8 と同様の方法によって (3-(2-ブロモエチル)ベンゾフラン-7-

15 -イルオキシ)酢酸メチル(830mg) から目的化合物(654mg, 収率90%)を得た。I R (K B r 法) 3114, 2914, 2086, 1771, 1630, 1593, 1576, 1493, 1448, 1435, 1392, 1365, 1288, 1270, 1245, 1210, 1187, 1149, 1096, 1062, 1040, 949, 903, 855, 777, 741, 729, 665, 630, 605 cm^{-1}

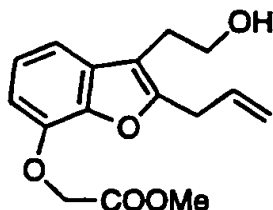
NMR (90MHz CDCl_3)

20 δ 7.51(1H, s), 7.20-7.14(2H, m), 6.78(1H, dd, $J=5.4, 3.5\text{Hz}$), 4.88(2H, s), 3.80(3H, s), 3.58(2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.94(2H, t, $J=7.1\text{Hz}$)

参考例 21

(3-(2-ヒドロキシエチル)-2-(2-プロペニル)ベンゾフラン-7-

25 イルオキシ)酢酸メチル



5

(7-メトキシ-2-(2-プロペニル)ベンゾフラン-3-イル)酢酸メチル(464mg)をジクロロメタン(4ml)に溶かし、0℃に冷却した。この溶液にボロントリブromide(1.0M 3.9ml)を加えて2時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて水層(50ml)に注ぎ酢酸エチル(30ml)で2回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過後、溶媒を減圧除去し、残渣をTHF(15ml)に溶解した。この溶液を0℃に冷却し、水素化リチウムアルミニウム(91mg)を加え0℃で30分、さらに室温で1.5時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加えて水素化リチウムアルミニウムをquenchし、水(0.2ml)、酢酸(0.5ml)を加えて室温で30分攪拌した。この溶液に炭酸水素ナトリウム(600mg)、硫酸マグネシウムを加えてセライトを用いて濾過した。溶媒を減圧除去した後、残渣をDMF(5ml)に溶解した。この溶液にブromo酢酸メチル(0.5ml)、炭酸カリウム(606mg)を加えて、室温で17時間攪拌した。反応溶液を水(80ml)に注ぎ、酢酸エチル(20ml)で2回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過後、溶媒を減圧除去し、残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィ(溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=1/1)により精製して目的化合物(450mg, 収率87%)を得た。

25 NMR (300MHz CDCl₃)

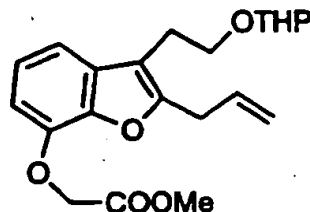
δ 7.16-7.08(2H, m), 6.73(1H, dd, J=7.1, 1.6Hz), 5.99(1H, ddt, J=17.0, 10.2, 6.3Hz), 5.19-5.10(2H, m), 4.89(2H, s), 3.85(2H, t, J=6.3Hz), 3.81(3H, s), 3.56(2H, dt, J=6.3, 1.6Hz), 2.89(2H, t, J=6.3Hz)

EI-MS m/e 290 (M⁺)

参考例 2 2

(2-(2-プロペニル)-3-(2-テトラヒドロピラニルオキシエチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸メチル

5



10 (3-(2-ヒドロキシエチル)-2-(2-プロペニル)ベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸メチル(450mg) を THF (2ml) に溶解し、この溶液に 2、3-ジヒドロピラン(0.212ml)、p-トルエンスルホン酸(15mg)を加えて室温で1.5時間攪拌した。反応溶液を水(50ml)に注ぎ、酢酸エチル(20ml)で2回抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過後、溶媒を減圧除去し、残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィ- (溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=3/1) により精製して目的化合物(54

15 4mg, 収率94%)を得た。

I R (液膜法) 2946, 2872, 1767, 1742, 1628, 1591, 1493, 1441, 1381, 1352, 1292, 1201,

1137, 1122, 1079, 1035, 994, 971, 907, 870, 855, 781, 733 cm^{-1}

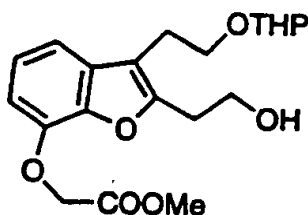
20 NMR (300MHz CDCl_3)

δ 7.16(1H, dd, $J=8.0, 1.1\text{Hz}$), 7.09(1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 6.70(1H, dd, $J=8.0, 1.1\text{Hz}$), 5.98(1H, ddt, $J=17.0, 10.2, 6.3\text{Hz}$), 5.20-5.09(2H, m), 4.88(2H, s), 4.59-4.57(1H, brm), 3.94(1H, dt, $J=9.6, 6.9\text{Hz}$), 3.81(3H, s), 3.80-3.72(1H, m), 3.61-3.53(3H, m), 3.49-3.41(1H, m), 2.92(2H, t, $J=6.9\text{Hz}$) 1.84-1.45(6H, m)

25 EI-MS m/e 374 (M^+)

参考例 2 3

(2-(2-ヒドロキシエチル)-3-(2-テトラヒドロピラニルオキシエチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸メチル



5

(2-(2-プロペニル)-3-(2-テトラヒドロピラニルオキシエチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸メチル(0.97g)、四酸化オスミウム(0.07M t-ブチルアルコール溶液 0.37ml) をジオキサン/水(3:1) に溶解して 0℃ に冷却した。この溶液に過ヨウ素酸ナトリウム(1.38g) を10分かけて加えた。反応溶液を 0℃ で30分攪拌した後、室温でさらに30分攪拌した。反応溶液をセライトを用いて濾過し、沈殿を THF (12ml) で洗浄した。濾液を 0℃ に冷却して水素化ホウ素ナトリウム(98mg)を加えて40分攪拌した。反応溶液を水(50ml)に注ぎ、酢酸エチル(20ml)で2回抽出した。有機層を合わせて、1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過後、溶媒を減圧除去し、残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー(溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=1/1)により精製して目的化合物(412mg, 収率42%)を得た。

IR (液膜法) 3444, 2952, 2874, 1765, 1744, 1628, 1591, 1493, 1441, 1381, 1354, 1325, 1288, 1203, 1137, 1122, 1104, 1069, 1035, 971, 907, 870, 814, 781, 735 cm^{-1}

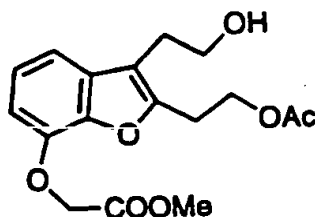
20 NMR (300MHz CDCl_3)

δ 7.14(1H, dd, $J=8.0, 1.4\text{Hz}$), 7.09(1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 6.70(1H, dd, $J=7.7, 1.4\text{Hz}$), 4.87(2H, s), 4.54-4.52(1H, brm), 4.11-4.04(1H, m), 3.93(2H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 3.81(3H, s), 3.71-3.58(3H, m), 3.43-3.35(1H, m), 3.05(2H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 2.96(2H, t, $J=6.31\text{Hz}$), 1.76-1.42(6H, m)

25 EI-MS m/e 378 (M^+)

参考例 24

(2-(2-アセトキシエチル)-3-(2-ヒドロキシエチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸メチル



5

(2-(2-ヒドロキシエチル)-3-(2-テトラヒドロピラニルオキシエチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸メチル(403mg)、ピリジン(0.13ml)、無水酢酸(0.3ml)をTHF(5ml)に溶解し、室温で16時間攪拌した。反応溶液を水(50ml)に注ぎ有機層を分離した後、酢酸エチル(20ml)で2回抽出した。有機層を合わせて、1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過後、溶媒を減圧除去し残渣をメタノール(4ml)に溶解した。この溶液に1N塩酸(1ml)を加えて、室温で2時間攪拌した。反応溶液を水(50ml)に注ぎ、酢酸エチル(20ml)で2回抽出した。有機層を合わせて、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過後、溶媒を減圧除去し、残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー(溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=1/2)により精製して目的化合物(412mg、収率42%)を得た。

10

15

m. p 80~81°C (ヘキサン/酢酸エチルから再結晶)

IR (KBr法) 3322, 3220, 2960, 1734, 1632, 1497, 1475, 1452, 1439, 1371, 1311, 1296, 1270, 1247, 1210, 1174, 1102, 1067, 1052, 1011, 864, 777, 733 cm^{-1}

20

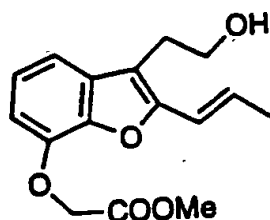
NMR (300MHz CDCl_3)

δ 7.14-7.09(2H, m), 6.74(1H, dd, $J=7.4, 2.5\text{Hz}$), 4.88(2H, s), 4.43(2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.87(2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 3.81(3H, s), 3.13(2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.90(2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 2.03(3H, s)

25 EI-MS m/e 336 (M^+)

参考例 25

(3-(2-ヒドロキシエチル)-2-(1-プロペニル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸メチル



5

3-(2-ヒドロキシエチル)-7-メトキシ-2-(2-プロペニル)ベンゾフラン(1.43g)、n-プロパンチオール(0.84ml)、t-ブトキシカリウム(968mg)をDMF(15ml)に溶かし室温で5分、さらに100℃で5時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却した後ブromo酢酸メチル(0.87ml)を加えて室温で2時間攪拌した。

- 10 反応溶液を水(150ml)に注ぎ、酢酸エチル(20ml)で2回抽出した。有機層を合わせて、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過後、溶媒を減圧除去し、残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー(溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=3/1)により精製して目的化合物(630mg、収率35%)を得た。

- 15 IR (液膜法) 3380, 3042, 2956, 2880, 1742, 1624, 1593, 1493, 1437, 1377, 1299, 1205, 1110, 1085, 1048, 959, 781, 735 cm^{-1}

NMR (300MHz CDCl_3)

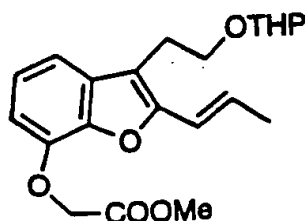
δ 7.14-7.08 (2H, m), 6.76 (1H, dd, $J=7.1, 1.6\text{Hz}$), 6.61-6.38 (2H, m), 4.92 (2H, s), 3.85 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.82 (3H, s), 2.93 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 1.94 (2H, dd, $J=6.6, 1.4\text{Hz}$)

- 20 EI-MS m/e 290 (M^+)

参考例 26

(2-(1-プロペニル)-3-(2-テトラヒドロピラニルオキシエチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸メチル

25



参考例 22 と同様の方法によって (3-(2-ヒドロキシエチル)-2-(1-プロペニル) ベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸メチル (620mg) から目的化合物 (741mg, 収率 93%) を得た。

I R (液膜法) 3042, 2928, 2862, 1763, 1742, 1624, 1593, 1493, 1437, 1381, 1352, 1290,
5 1191, 1120, 1067, 1033, 963, 938, 907, 870, 814, 781, 733 cm^{-1}

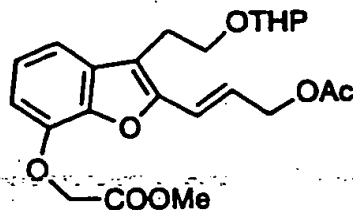
NMR (300MHz CDCl_3)

δ 7.15 (1H, dd, $J=8.0, 1.1\text{Hz}$), 7.07 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 6.73 (1H, dd, $J=7.7, 1.1\text{Hz}$), 6.
56-6.35 (2H, m), 4.91 (2H, s), 4.59-4.56 (1H, brm), 3.93 (1H, dt, $J=9.6, 6.9\text{Hz}$), 3.81 (3
H, s), 3.82-3.72 (1H, m), 3.58 (1H, dt, $J=9.6, 6.9\text{Hz}$), 3.48-3.40 (1H, m), 2.95 (2H, t, $J=$
10 6.9Hz), 1.93 (2H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 1.86-1.44 (6H, m)

E I - M S m/e 374 (M^+)

参考例 27

(2-(3-アセトキシ-1-プロペニル)-3-(2-テトラヒドロピラニ
15 ルオキシエチル) ベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸メチル



20

(2-(1-プロペニル) 3-(2-テトラヒドロピラニルオキシエチル) ベ
ンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸メチル (523mg) をベンゼン (5ml) に溶解し、
NBS (299mg)、アゾビスイソブチロニトリル (23mg) を加え 4 時間攪拌した。反
応溶液を水 (50ml) に注ぎ、酢酸エチル (20ml) で 2 回抽出した。有機層を合わせて、
25 飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過後、溶
媒を減圧除去し、残渣を DMF (4ml) に溶解した。この溶液に酢酸カリウム (205mg)
を加えて室温で 50 分攪拌した。反応溶液を水 (50ml) に注ぎ、酢酸エチル (20ml)
で 2 回抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾
燥した。硫酸ナトリウムを濾過後、溶媒を減圧除去し、残渣をシリカゲルを用い

たカラムクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝2/1）により精製して目的化合物(217mg, 収率36%)を得た。

I R (液膜法) 2948, 2872, 1734, 1688, 1626, 1593, 1493, 1437, 1381, 1205, 1122, 1081, 1033, 963, 907, 870, 814, 783, 735 cm^{-1}

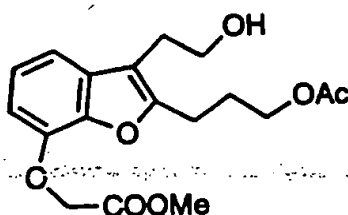
5 NMR (300MHz CDCl_3)

δ 7.18(1H, dd, $J=7.9, 1.1\text{Hz}$), 7.10(1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 6.77(1H, dd, $J=7.9, 1.1\text{Hz}$), 6.69(1H, dt, $J=15.7, 1.4\text{Hz}$), 6.52(1H, dt, $J=15.7, 6.3\text{Hz}$), 4.90(2H, s), 4.77(2H, dd, $J=16.0, 1.4\text{Hz}$), 4.57(1H, brm), 3.95(1H, dt, $J=9.3, 6.9\text{Hz}$), 3.82(3H, s), 3.77-3.69(1H, brm), 3.59(1H, dt, $J=9.6, 6.9\text{Hz}$), 3.47-3.39(1H, brm), 2.98(2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.12(3H, s), 1.84-1.44(6H, m)

E I - MS m/e 432 (M^+)

参考例 28

(2-(3-アセトキシプロピル)-3-(2-ヒドロキシエチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸メチル



20

(2-(3-アセトキシ-1-プロペニル)-3-(2-テトラヒドロピラニルオキシエチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸メチル(199mg) をメタノール(4ml) に溶解し、5%Pd/c(28mg)を加えて水素雰囲気下、室温で1.5 時間攪拌した。反応溶液をセライトを用いて濾過した後、濾液を減圧除去した。残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝1/1）により精製して目的化合物(80mg, 収率50%)を得た。

25

I R (液膜法) 3410, 2958, 1734, 1628, 1591, 1493, 1441, 1369, 1247, 1199, 1106, 1046, 861, 781, 756, 735, 665 cm^{-1}

NMR (300MHz CDCl_3)

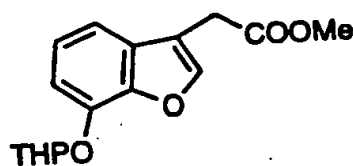
δ 7.14-7.07 (2H, m), 6.71 (1H, dd, $J=6.9, 2.2$ Hz), 4.88 (2H, s), 4.12 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 3.86 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.81 (3H, s), 2.87 (4H, m), 2.09 (2H, quint, $J=7.1$ Hz), 2.03 (3H, s).

EI-MS m/e 350 (M^+)

5

参考例 29

(7-テトラヒドロピラニルオキシベンゾフラン-3-イル) 酢酸メチル



10

参考例 22 と同様の方法によって (7-ヒドロキシベンゾフラン-3-イル) 酢酸メチル (492mg) から目的化合物 (606mg, 収率87%) を得た。

IR (液膜法) 2878, 2854, 1734, 1628, 1591, 1491, 1458, 1437, 1390, 1363, 1319, 1259, 1166, 1100, 1077, 1052, 1023, 988, 946, 903, 874, 820, 735, 627, 567 cm^{-1}

15

NMR (90MHz CDCl_3)

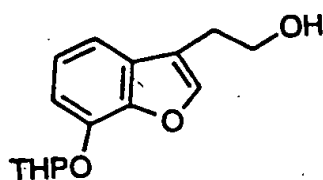
δ 7.63 (1H, s), 7.21-7.11 (3H, m), 5.68 (1H, m), 4.15-3.50 (2H, m), 2.73 (3H, s), 3.70 (2H, d, $J=1.1$ Hz), 2.10-1.60 (6H, m)

EI-MS m/e 290 (M^+)

20

参考例 30

3-(2-ヒドロキシエチル)-7-テトラヒドロピラニルオキシベンゾフラン



25

(7-テトラヒドロピラニルオキシベンゾフラン-3-イル) 酢酸メチル (355mg) を THF (4ml) に溶かし 0℃ に冷却した。この溶液に水素化リチウムアルミニ

ウム(47mg)を加えて、室温で30分攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、セライト濾過した。濾液を水層(30ml)に注ぎ、酢酸エチル(20ml)で2回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過後、溶媒を減圧除去し、残渣をシリカゲルを用いた
5 カラムクロマトグラフィー(溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=2/1)により精製して目的化合物(289mg, 収率90%)を得た。

I R (液膜法) 3348, 2950, 2878, 1628, 1589, 1491, 1435, 1390, 1359, 1286, 1259, 1183, 1145, 1116, 1096, 1025, 944, 949, 903, 872, 787, 735, 408 cm^{-1}

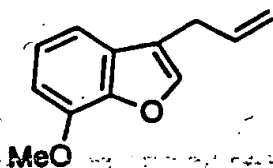
NMR (90MHz CDCl_3)

10 δ 7.50(1H, s), 7.26-7.06(3H, m), 5.68(1H, m), 4.16-3.48(4H, m), 3.91(2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 2.25-1.70(6H, m)

E I - MS m/e 262 (M^+)

参考例 3 1

15 3-(2-プロペニル)-7-メトキシベンゾフラン



20 セリウムクロリド(5.63g)を乾燥したナスフラスコに入れ、減圧下150℃で4時間攪拌して乾燥した。窒素置換した後、室温に戻した。THF(30ml)を加え、一夜放置した。0℃に冷却し、アリルマグネシウムブロミド(0.79Mエーテル溶液 28.9ml)を滴下した。2,3-ジヒドロ-3-オキソ-7-メトキシベンゾフラン(2.5g)を加え、0℃で1.5時間攪拌した。反応液を水(200ml)、酢酸(3ml)
25 1)にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重層水、飽和食塩水で洗い、硫酸ナトリウム上で乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過後、溶媒を留去して褐色のシロップ(4.52g)を得た。このシロップ(4.52g)をベンゼン(20ml)に溶かし、p-トルエンスルホン酸1水和物(50mg)を加えて、60℃で30分間攪拌した。反応液を5%重層水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重層水、飽和食塩水で洗

い、硫酸ナトリウム上で乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過後、溶媒を留去した。
残渣をカラムクロマトグラフィー（溶媒：シクロヘキサン／ジエチルエーテル＝5
/1 ～2/1）により精製した。主分画をさらにカラムクロマトグラフィー（溶媒：
n-ヘキサン／酢酸エチル＝20/1）により精製して目的化合物（2.05g, 収率 72%）

5 を得た。

I R（液膜法） 2914, 1738, 1628, 1591, 1495, 1437, 1361, 1284, 1267, 1096, 1048, 919,
785, 731 cm^{-1}

NMR (300MHz CDCl_3)

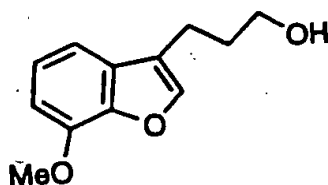
δ 7.42 (1H, s), 7.13-7.16 (2H, m), 6.80 (1H, dd, J=3, 6Hz), 5.95-6.10 (1H, m), 5.09
10 -5.23 (2H, m), 4.10 (3H, s), 3.40-3.44 (2H, m)

E I -MS m/e 188 (M^+)

参考例 3 2

3 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 7 - メトキシベンゾフラン

15



3 - (2 - プロペニル) - 7 - メトキシベンゾフラン (2.19g) をアルゴン気流
20 下、無水テトラヒドロフラン (25ml) に溶かし、0℃に冷却した。ポランジメチ
ルスルフィド複合体 (2 MTHF 溶液 6.1ml) を加え、室温で2時間攪拌した。
反応液を0℃に冷却し、エタノール (20ml)、3 N 水酸化ナトリウム水溶液 (1.3ml)
、30%過酸化水素水 (1.5ml) を加えた。室温でさらに15分間攪拌した後、反応液
を飽和塩化アンモニウム水溶液にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽
25 和食塩水で洗い、硫酸ナトリウム上で乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過後、溶媒
を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー（溶媒：シクロヘキサン／酢酸エ
チル＝3/1 ～2/1）により精製して目的化合物 (1.42g, 収率 59%) を得た。

I R（液膜法） 3378, 2944, 1626, 1589, 1493, 1437, 1361, 1286, 1267, 1203, 1180, 1143,
1094, 1060, 1038, 924, 785, 733 cm^{-1}

NMR (300MHz CDCl_3)

δ 7.44 (1H, s), 7.16 (1H, m), 6.81 (1H, m), 4.01 (3H, s), 3.74 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 2.77 (2H, dt, $J=1, 8\text{Hz}$), 1.98 (2H, m), 1.49 (1H, bs)

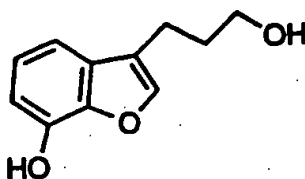
E I-MS m/e 206 (M^+)

5

参考例 3 3

3 - (3-ヒドロキシプロピル) - 7-ヒドロキシベンゾフラン

10



参考例 1 5 と同様の方法によって 3 - (3-ヒドロキシプロピル) - 7-メトキシベンゾフラン (1.187g) から目的化合物 (996mg, 収率 90%) を得た。

m. p 101.0-101.5 $^{\circ}\text{C}$ (酢酸エチル/ n -ヘキサンより再結晶)

15 I R (K B r 法) 3446, 3140, 1493, 1379, 1299, 1272, 1185, 1098, 1046, 975, 911, 783, 727, 567, 509 cm^{-1}

NMR (300MHz CDCl_3)

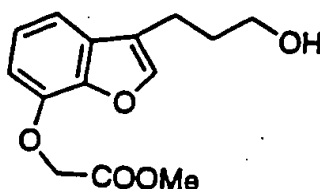
δ 7.49 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 7.03 (2H, m), 6.70 (1H, dd, $J=2, 7\text{Hz}$), 3.62 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.72 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.90 (2H, quint, $J=7\text{Hz}$)

20 E I-MS m/e 192 (M^+)

参考例 3 4

(3 - (3-ヒドロキシプロピル) ベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸メチル

25



参考例 17 と同様の方法によって 3- (3-ヒドロキシプロピル) -7-ヒドロキシベンゾフラン (777mg) から目的化合物 (884mg, 収率 83%) を得た。

m. p 72-73°C (酢酸エチル/n-ヘキサンより再結晶)

I R (K B r 法) 3506, 1715, 1493, 1458, 1435, 1340, 1315, 1265, 1203, 1145, 1087, 10

58, 1009, 729cm⁻¹

NMR (300MHz CDCl₃)

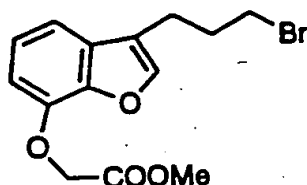
δ 7.45 (1H, s), 7.22 (1H, m), 7.14 (1H, m), 6.78 (1H, d, J=7Hz), 4.89 (2H, s), 3.82 (3H, s), 3.74 (2H, t, J=6Hz), 2.78 (2H, t, J=6Hz), 1.98 (2H, quint, J=6Hz)

E I -MS m/e 264 (M⁺)

10

参考例 35

(3- (3-ブロモプロピル) ベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸メチル



15

参考例 18 と同様の方法によって (3- (3-ヒドロキシプロピル) ベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸メチル (710mg) から目的化合物 (837mg, 収率 95%)

20 を得た。

I R (液膜法) 1769, 1626, 1584, 1491, 1437, 1284, 1270, 1214, 1205, 1141, 1085, 783, 743cm⁻¹

NMR (300MHz CDCl₃)

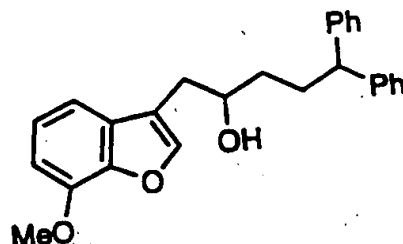
δ 7.48 (1H, s), 7.21 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.15 (1H, t, J=8Hz), 6.78 (1H, dd, J=1, 8Hz), 4.89 (2H, s), 3.82 (3H, s), 3.45 (2H, t, J=6Hz), 2.86 (2H, t, J=6Hz), 2.24 (2H, quint, J=6 Hz)

25

E I -MS m/e 326, 328 (ピーク高比=1:1) (M⁺)

参考例 36

3-(2-ヒドロキシ-5,5-ジフェニルペンチル)-7-メトキシベンゾフラン



アルゴン雰囲気下、(7-メトキシベンゾフラン-3-イル) 酢酸メチル(82mg)を塩化メチレン(2ml)に溶かし、 -78°C で攪拌した。この溶液に水素化ジイソブチルアルミニウム(1.01Mトルエン溶液(0.40ml))を加え、 -78°C で攪拌した。原料の消失を確認した後、反応溶液に飽和硫酸ナトリウム水溶液(5ml)を徐々に加え、酢酸エチル(10ml)で3回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過後、溶媒を減圧除去し、粗精製物を得た。アルゴン雰囲気下、得られた粗精製物をTHF(2ml)に溶かし、 -78°C で攪拌した。この溶液に3,3-ジフェニルマグネシウムブロマイドを加え、徐々に室温へと昇温した。原料の消失を確認した後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液(5ml)を加え、酢酸エチル(10ml)で3回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過後、溶媒を減圧除去し、残渣をローバーカラムクロマトグラフィー(溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=10/1)により精製して目的化合物(36mg, 収率25%)を得た。

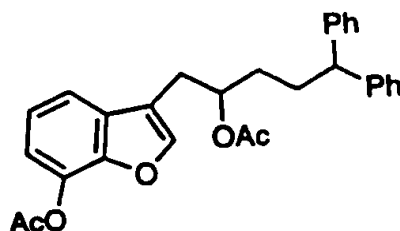
IR (液膜法) 2942, 1694, 1626, 1591, 1495, 1454, 1437, 1361, 1284, 1267, 1205, 1180, 1143, 1096, 1058, 926, 785, 733, 702 cm^{-1}

NMR (300MHz CDCl_3)

δ 7.45(1H, s), 7.40-6.94(12H, m), 6.81(1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 4.01(3H, s), 4.07-3.07(2H, m), 2.82(1H, dd, $J=14.4, 3.9\text{Hz}$), 2.68(1H, dd, $J=14.4, 8.4\text{Hz}$), 2.33-2.07(2H, m), 1.70-1.40(2H, m)

EI-MS m/e 386 (M^+)

3 - (2-アセトキシ-5, 5-ジフェニルペンチル) - 7-アセトキシベン
ゾフラン



アルゴン雰囲気下、3 - (2-ヒドロキシ-5, 5-ジフェニルペンチル) - 7-アセトキシベンゾフラン(130mg) をDMFに溶かし、室温で攪拌した。この溶
液にn-プロパンチオール(0.30ml)、t-ブトキシカリウム(153mg) を加え、100
℃で攪拌した。原料の消失を確認した後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶
液(5ml) を加え、酢酸エチル(10ml)で3回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩
水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過後、溶媒を減圧
除去し、残渣をローバーカラムクロマトグラフィー (溶媒：ヘキサン/酢酸エチ
ル=2/1) により精製した。得られた化合物を塩化メチレン(2ml) に溶かし、室
温で攪拌した。この溶液に無水酢酸(0.10ml)、ピリジン(0.10ml)を加え、室温で
攪拌した。原料の消失を確認した後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液(5m
l) を加え、酢酸エチル(10ml)で3回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗
浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過後、溶媒を減圧除去し、
残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー (溶媒：ヘキサン/酢酸エ
チル=2/1) により精製し、目的化合物(184mg, 収率100%) を得た。

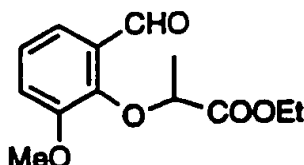
NMR (300MHz CDCl₃)

δ 7.46(1H, d, J=7.5Hz), 7.33(1H, s), 7.29-7.12(11H, m), 7.05(1H, d, J=7.5Hz), 5.
17(1H, tt, J=6.0, 6.0Hz), 3.84(1H, t, J=7.8Hz), 2.91(1H, dd, J=14.4, 5.7Hz), 2.82(1H,
dd, J=14.4, 6.0Hz), 2.41(3H, s), 2.20-2.00(2H, m), 2.01(3H, s), 1.62-1.54(2H, m)
EI-MS m/e 456 (M⁺)

参考例 3 8

2 - (2 - ホルミル - 6 - メトキシフェノキシ) プロピオン酸エチル

5



o - バニリン (24.20g) を DMF (300ml) に溶かし、この溶液に炭酸カリウム (15.4g)、2 - プロモプロピオン酸エチル (24.8ml) を加え室温で 19.5 時間攪拌した。

反応溶液を濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣を蒸留して、目的化合物 (36.9

10 8g 収率 93%) を得た。

b. p 129~130 °C/0.4mmHg

I R (液膜法) 2988, 2944, 2900, 1744, 1694, 1586, 1483, 1458, 1394, 1377, 1309, 1251, 1205, 1131, 1096, 1067, 1044, 1019, 913, 785, 764, 743 cm^{-1}

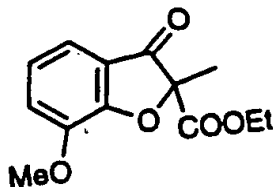
NMR (90MHz CDCl_3)

15 δ 10.61 (1H, s), 7.50~7.09 (3H, m), 5.05 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.16 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.88 (3H, s), 1.63 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.23 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$)

E I - MS m/e 252 (M^+)

参考例 3 9

20 7 - メトキシ - 2 - メチル - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 2 - カルボン酸エチル



25

水素化ナトリウム (60% オイルディスパーション 6.61g) を DMF (250ml) に加え、この溶液に 2 - (2 - ホルミル - 6 - メトキシフェノキシ) - プロピオン酸エチル (34.56g) の DMF 溶液 (150ml) を室温で 1 時間かけて滴下し、さらに 30 分攪拌した。反応溶液に酢酸 (12ml) を加えて濃縮し、水層 (300ml) に注ぎ、酢酸

- エチル(150ml)で2回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過後、溶媒を減圧除去し、得られた残渣をジクロロメタン(600ml)に溶かした。この溶液にセライト(105g)、ピリジニウムクロクロメート(44.52g)を加えて、室温で21時間攪拌した。反応溶液に
- 5 イソプロピルアルコール(20ml)を加えて15分攪拌した後、ヘキサン11を加えてセライト濾過、沈殿をさらにエーテル11で洗浄した。濾液を水(500ml)で洗浄し、水層をエーテル(200ml)で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過後、溶媒を減圧除去し、残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー(溶媒:ヘキサン/酢酸エチル
- 10 =5/1 ~3/1)により精製して目的化合物(20.39g, 収率60%)を得た。

m. p 81 ~82°C (ヘキサン/エーテルから再結晶)

I R (K B r 法) 2978, 1717, 1657, 1649, 1618, 1603, 1508, 1466, 1439, 1375, 1284, 1253, 1199, 1176, 1127, 1110, 1077, 1065, 1009, 980, 940, 853, 841, 774, 750, 727, 671, 629 cm^{-1}

- 15 NMR (90MHz CDCl_3)

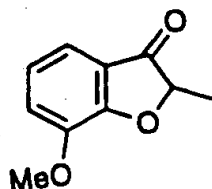
δ 7.33-6.97 (3H, m), 4.21 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 3.99 (3H, s), 1.77 (3H), 1.23 (3H, t, $J=7.$

0Hz)

E I - M S m/e 250 (M^+)

- 20 参考例40

7-メトキシ-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-オン



25

7-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-カルボン酸メチル(18.38g)をジオキサン-水(5:1 300ml)に溶かし、この溶液に0.5 N硫酸(37ml)を加えて16時間還流した。反応溶液を濃縮し、水層(300ml)に注ぎ、エーテル(150ml)で3回抽出した。有機層を合わせて飽和炭酸水素ナト

リウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過後、溶媒を減圧除去し、残渣をフロリジルを用いたカラムクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝9/1 ～5/1）により精製して目的化合物（4.69g, 収率36%）を得た。

5 m. p 60. ～61℃（ヘキサン／エーテルから再結晶）

I R（KBr法）2988, 2936, 1713, 1657, 1638, 1615, 1603, 1560, 1543, 1510, 1468, 1441, 1375, 1350, 1317, 1305, 1265, 1210, 1185, 1170, 1145, 1081, 1065, 973, 917, 899, 866, 824, 799, 758, 679, 642, 598, 555 cm^{-1}

NMR（90MHz CDCl_3 ）

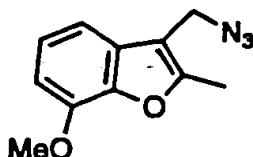
10 δ 7.31-6.99(3H, m), 4.68(1H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 3.97(3H, s), 1.56(3H, $J=7.2\text{Hz}$)

E I-MS m/e 178 (M^+)

参考例 4 1

3-アジドメチル-7-メトキシ-2-メチルベンゾフラン

15



7-メトキシ-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-オン (2.97g)

20), ジブロモメタン(2.4ml)をTHF(80ml)に溶かし、-78℃に冷却した。この溶液にn-ブチルリチウム(1.62M 21ml)を30分かけて滴下し、-78℃で20分攪拌した。反応溶液に酢酸(5ml)を加え、水層(100ml)に注いだ。水層を酢酸エチル(50ml)で2回抽出し、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過後、溶媒を減圧除去した。得られた残渣をベンゼン(25 50ml)に溶かし、p-トルエンスルホン酸(286mg)を加えて、50℃で1.5時間攪拌した。反応溶液を水層(50ml)に注ぎ、酢酸エチル(30ml)で2回抽出した。有機層を合わせて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過後、溶媒を減圧除去した。得られた残渣をメタノール-水(5:1 100ml)に溶かし、アジ化ナトリウム(1.63g)を加えて1時

間還流した。反応溶液を室温まで冷却後、水層(100ml)に注ぎ酢酸エチル(50ml)で2回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過後、溶媒を減圧除去し、残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー(溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=9/1)により精製して、目的化合物(1.70g, 収率47%)を得た。

I R (液膜法) 2942, 2108, 1628, 1595, 1495, 1439, 1321, 1278, 1232, 1210, 1178, 1114, 1091, 1062, 1044, 864, 781, 733, 634, cm^{-1}

NMR (90MHz CDCl_3)

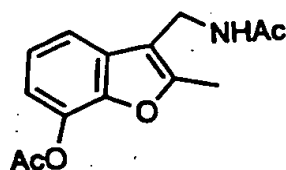
δ 7.20–6.77(3H, m), 4.39(2H, s), 4.01(3H, s), 2.50(3H, s)

E I – MS m/e 217 (M^+)

参考例 4 2

7-アセトキシ-3-(アセチルアミノ)メチル-2-メチルベンゾフラン

15



参考例 9 と同様の方法により、3-アジドメチル-7-メトキシ-2-メチルベンゾフラン(1.70g)から目的化合物(1.27g, 収率62%)を得た。

20 m. p 139~141 $^{\circ}\text{C}$ (シクロヘキサン/酢酸エチルから再結晶)

I R (KBr法) 3328, 2930, 1760, 1642, 1595, 1537, 1491, 1466, 1444, 1373, 1265, 1218, 1193, 1174, 1154, 1079, 1017, 855, 791, 745, 733 cm^{-1}

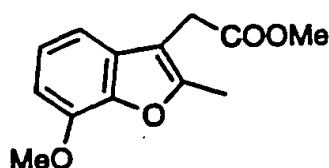
NMR (90MHz CDCl_3)

25 δ 7.35(1H, dd, $J=7.4, 1.5\text{Hz}$), 7.13(1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 6.96(1H, dd, $J=7.4, 1.6\text{Hz}$), 5.8–5.6(1H, brm), 4.43(2H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 2.39(3H, s), 1.95(3H, s)

E I – MS m/e 261 (M^+)

参考例 4 3

(7-メトキシ-2-メチルベンゾフラン-3-イル) 酢酸メチル



- 5 参考例 13 と同様の方法により、7-メトキシ-2-メチル-2、3-ジヒドロベンゾフラン-3-オン(3.74g) から目的化合物(3.29g 収率67%)を得た。

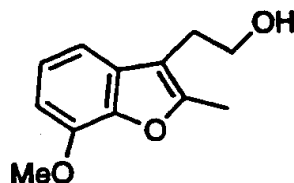
NMR (90MHz CDCl₃)

δ 7.15-7.08(2H, m), 6.78(1H, dd, J=6.3, 2.4Hz), 4.00(3H, s), 3.68(3H, s), 3.60(2H, s), 2.45(3H, s)

10

参考例 44

3-(2-ヒドロキシエチル)-7-メトキシ-2-メチルベンゾフラン



15

参考例 30 と同様の方法によって (7-メトキシ-2-メチルベンゾフラン-3-イル) 酢酸メチル(3.29g) から目的化合物(1.70g, 収率47%)を得た。

m.p. 58 ~ 59°C (ヘキサン/エーテルから再結晶)

20 IR (KBr 法) 3356, 3272, 2970, 2946, 2920, 1624, 1591, 1493, 1468, 1450, 1441, 1282, 1214, 1187, 1170, 1093, 1062, 1046, 864, 775, 729 cm⁻¹

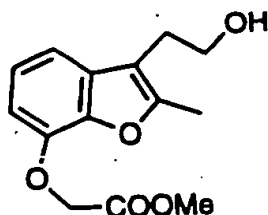
NMR (90MHz CDCl₃)

δ 7.13-7.07(2H, m), 6.74(1H, dd, J=6.3, 2.6Hz), 4.00(3H, s), 3.82(2H, m), 2.87(2H, t, J=6.6Hz), 2.44(3H, s), 1.48(1H, brm)

25 EI-MS m/e 206 (M⁺)

参考例 45

(3-(2-ヒドロキシエチル)-2-メチルベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸メチル



- 5 3-(2-ヒドロキシエチル)-7-メトキシ-2-メチルベンゾフラン(2.34 g)をDMF(60ml)に溶かし、t-ブトキシカリウム(2.71g)、n-プロパンチオール(2.2ml)を加えて100℃で5時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却後、酢酸(3ml)を加えて濃縮し、水層(100ml)に注いだ。水層を酢酸エチル(50ml)で2回抽出し、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。
- 10 硫酸ナトリウムを濾過後、溶媒を減圧除去した。得られた残渣をDMF(50ml)に溶かし、炭酸カリウム(1.66g)、プロモ酢酸メチル(1.7ml)を加えて、室温で17.5時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、水層(100ml)に注ぎエーテル(50ml)で2回抽出し、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過後、溶媒を減圧除去した。溶媒を減圧除去して、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー(溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=2/1～1/1)
- 15 により精製して目的化合物(2.29g, 収率75%)を得た。

I R (液膜法) 3568, 3390, 2956, 2882, 1760, 1626, 1591, 1493, 1437, 1290, 1261, 1205, 1108, 1050, 855, 779, 733, 640, cm^{-1}

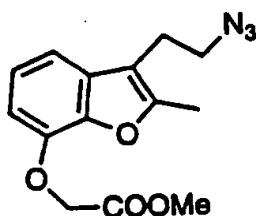
NMR (90MHz CDCl_3)

- 20 δ 7.13-6.65(3H, m), 4.86(2H, s), 3.85(1H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.80(3H), 2.84(2H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 2.43(3H, s), 1.58(1H, brs)

参考例 4 6

(3-(2-アジドエチル)-2-メチルベンゾフラン-7-イルオキシ)酢

- 25 酸メチル



5

(3-(2-ヒドロキシエチル)-2-メチルベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸メチル(390mg) をジクロロメタン(7ml) に溶かし 0℃ に冷却した。この溶液にトリエチルアミン(0.43ml), p-トルエンスルホンクロライド(443mg) を加えて 0℃ で 1 時間、さらに室温に上げて 23 時間攪拌した。反応溶液を水層(30ml) に注ぎ酢酸エチル(15ml) で 2 回抽出し、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過後、溶媒を減圧除去した。残渣を THF-水(5:1 10ml) に溶かし、アジ化ナトリウム(354mg) を加えて 24 時間還流した。反応溶液を水層(50ml) に注ぎ酢酸エチル(20ml) で 2 回抽出し、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過後、溶媒を減圧除去した。溶媒を減圧除去して、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー(溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=3/1)により精製して目的化合物(250mg, 収率58%)を得た。

15

m. p 62 ~63℃ (ヘキサン/酢酸エチルから再結晶)

I R (KBr 法) 2110, 1773, 1622, 1586, 1491, 1437, 1278, 1255, 1226, 1209, 1197, 1172, 1114, 791, 737 cm^{-1}

20

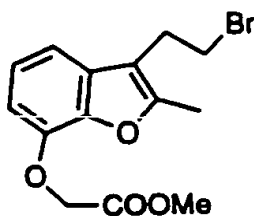
NMR (90MHz CDCl_3)

δ 7.13-7.07(2H, m), 6.70(1H, dd, $J=5.3, 3.5\text{Hz}$), 4.87(2H, s), 3.81(3H, s), 3.50(2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.88(2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.45(3H, s) EI-MS m/e 289 (M^+)

参考例 47

25

(3-(2-ブロモエチル)-2-メチルベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸メチル



5

参考例 18 と同様の方法により、(3-(2-ヒドロキシエチル)-2-メチルベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸メチル(318mg) から目的化合物(346mg 収率88%)を得た。

m. p 96 ~97°C (ヘキサン/酢酸エチルから再結晶)

10 I R (K B r 法) 2964, 2920, 1729, 1632, 1591, 1493, 1450, 1433, 1381, 1367, 1307, 1267, 1218, 1207, 1180, 1152, 1093, 1069, 1019, 1009, 965, 866, 781, 762, 729, 662 cm^{-1}
NMR (90MHz CDCl_3)

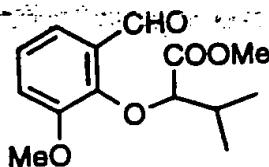
δ 7.13-7.06(2H, m), 6.69(1H, dd, $J=5.5, 3.7\text{Hz}$), 4.87(2H, s), 3.81(3H, s), 3.49 (2H, dt, $J=6.1, 0.9\text{Hz}$), 3.17(2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.44(3H, s)

15 E I - M S m/e 326 (M^+)

参考例 48

2-(2-ホルミル-6-メトキシフェノキシ) イソ吉草酸メチル

20



参考例 38 の 2-プロモプロピオン酸エチルの代わりに、2-プロモイソ吉草酸メチル(10.20g)を用いて、o-バニリン(7.14g) から目的化合物(6.78g 収率5
25 4%)を得た。

b. p 121~122 °C/0.2mmHg

I R (液膜法) 2970, 2882, 1746, 1694, 1586, 1483, 1392, 1371, 1309, 1249, 1212, 1185, 1131, 1114, 1085, 1067, 1019, 913, 787, 766 cm^{-1}

NMR (90MHz CDCl_3)

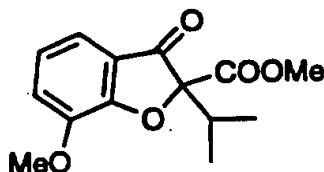
δ 10.64 (1H, s), 7.50-7.07 (3H, m), 4.96 (1H, d, $J=4.6$ Hz), 3.85 (3H, s), 3.66 (3H, s),
2.32 (1H, m), 1.14 (3H, d, $J=6.9$ Hz), 1.10 (3H, d, $J=7.0$ Hz)

E I-MS m/e 266 (M^+)

5 参考例 49

2-イソプロピルー7-メトキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-カルボン酸メチル

10



15

t-ブトキシカリウム(5.62g)をDMF(150ml)に溶かし0℃に冷却した。この溶液に2-(2-ホルミルー6-メトキシフェノキシ)-イソ吉草酸メチル(11.10g)のDMF溶液(50ml)を40分かけて滴下し、さらに30分攪拌した。反応溶液に酢酸(4ml)を加えて濃縮し、水層(300ml)に注ぎ、酢酸エチル(150ml)で2回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過後、溶媒を減圧除去し、得られた残渣をジクロロメタン(250ml)に溶かした。この溶液にセライト(70g)、ピリジニウムジクロメート(23.55g)を加えて、室温で19時間攪拌した。反応溶液にイソプロピルアルコール(20ml)

20

を加えて15分攪拌した後、エーテル200mlを加えてセライト濾過、沈殿をさらにエーテル(100ml x 2回)で洗浄した。濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー(溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=5/1~3/1)により精製して目的化合物(7.26g, 収率66%)を得た。

m. p 87~88℃(シクロヘキサン/クロロホルムから再結晶)

25 I R (KBr法) 2980, 2964, 2940, 1744, 1717, 1620, 1601, 1508, 1473, 1444, 1348, 1255, 1187, 1172, 1145, 1087, 1071, 1042, 1000, 959, 934, 849, 835, 799, 756, 731, 675, 667 cm^{-1}

NMR (90MHz $CDCl_3$)

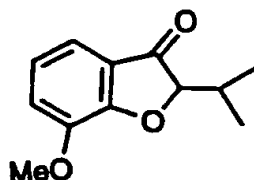
δ 7.29-7.02 (3H, m), 4.00 (3H, s), 3.76 (3H, s), 2.90 (1H, m), 1.15 (3H, d, $J=6.8$ Hz),

0.79 (3H, d, J=6.8Hz)

E I - M S m/e 264 (M^+)

参考例 50

5 2-イソプロピル-7-メトキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-オン



10 参考例 40 と同様の方法により、2-イソプロピル-7-メトキシ-3-オキ
 ソ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-カルボン酸メチル(7.40g) から目的化
 合物(2.47g, 収率60%)を得た。

m. p 46 ~47°C (ヘキサンから再結晶)

I R (K B r 法) 2972, 1717, 1613, 1601, 1506, 1462, 1439, 1286, 1265, 1249, 1210, 11
 15 81, 1170, 1089, 1067, 1052, 980, 909, 760 cm^{-1}

NMR (90MHz $CDCl_3$)

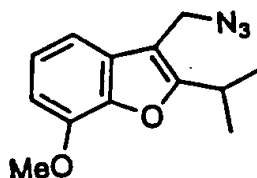
δ 7.29-6.98 (3H, m), 4.47 (1H, d, J=3.8Hz), 3.97 (3H, s), 2.40 (1H), 1.17 (3H, d, J=7.
 1Hz), 0.92 (3H, d, J=6.8Hz)

E I - M S m/e 206 (M^+)

20

参考例 51

3-アジドメチル-2-イソプロピル-7-メトキシベンゾフラン



25

参考例 41 と同様の方法により、2-イソプロピル-7-メトキシ-2,3-
 ジヒドロベンゾフラン-3-オン(1.90g) から目的化合物(672mg 収率30%)を得
 た。

I R (液膜法) 2976, 2936, 2116, 2098, 1624, 1591, 1495, 1458, 1439, 1340, 1330, 1284, 1243, 1214, 1187, 1151, 1075, 1044, 870, 806, 775, 733 cm^{-1}

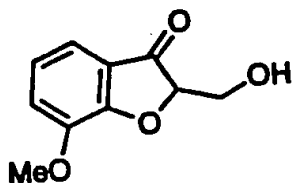
NMR (90MHz CDCl_3)

δ 7.25-7.12(2H, m), 6.78(1H, dd, $J=5.5, 3.5\text{Hz}$), 4.40(2H, s), 4.01(3H, s), 3.23(1H, sept, $J=6.8\text{Hz}$), 1.40(3H, d, $J=6.8\text{Hz}$)

E I - M S m/e 245 (M^+)

参考例 5 2

2-ヒドロキシメチル-2, 3-ジヒドロ-3-オキソ-7-メトキシベンゾフラン



15 水素化ナトリウム(440mg)をn-ヘキサンで洗い、減圧下乾燥させた。3-ヒドロキシ-7-メトキシベンゾフラン-2-カルボン酸メチルエステル(2.33g)を無水THF(200ml)に溶かして加え、80分間還流させた。0℃に冷却し、水素化アルミニウムリチウム(404mg)を加え、0℃で2時間攪拌した。反応液に1N塩酸と飽和食塩水の1:1混合物(200ml)を加え、有機層を分離した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層をあわせて水、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウム上で乾燥した。硫酸マグネシウムを濾過後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(溶媒:酢酸エチル)により精製して目的化合物(1.76g, 収率 87%)を得た。

m. p 103-104℃ (酢酸エチル/n-ヘキサンより再結晶)

25 I R (KBr法) 3426, 1696, 1615, 1603, 1510, 1437, 1274, 1185, 1168, 1100, 1079, 1052, 1027, 959, 876, 833, 777, 733, 683, 605, 588, 468 cm^{-1}

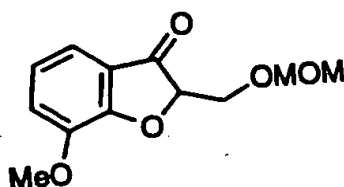
NMR (300MHz CDCl_3)

δ 7.27(1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$), 7.14(1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$), 7.06(1H, t, $J=8\text{Hz}$), 4.72(1H, t, $J=4\text{Hz}$), 4.15(2H, m), 3.98(3H, s), 1.97(1H, t, $J=7\text{Hz}$)

E I - M S m/e 194 (M^+)

参考例 5 3

2, 3-ジヒドロ-2-メトキシメトキシメチル-3-オキソ-7-メトキシ
5 ベンゾフラン



10 2, 3-ジヒドロ-2-ヒドロキシメチル-3-オキソ-7-メトキシベンゾ
フラン(1.79g) とジメトキシメタン (10ml) をジクロロメタン (25ml) に溶かし、
五酸化ニリン(3.47g) を加えて、室温で3.5 時間攪拌した。反応液を飽和重層水
にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層をあわせて水、飽和食塩水で洗い、硫酸
マグネシウム上で乾燥した。硫酸マグネシウムを濾過後、溶媒を留去した。残渣
15 をカラムクロマトグラフィー (溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1) により精
製して目的化合物 (912mg, 収率 58%) を得た。

m. p 71-72°C (酢酸エチル/n-ヘキサンより再結晶)

I R (K B r 法) 2960, 1715, 1615, 1603, 1510, 1448, 1282, 1181, 1077, 1064, 1038, 1
000, 953, 920, 868, 772, 735, 565 cm^{-1}

20 NMR (300MHz $CDCl_3$)

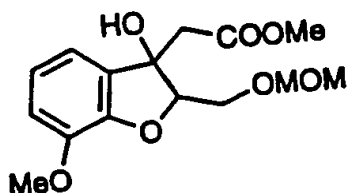
δ 7.26(1H, dd, J=1, 7Hz), 7.13(1H, dd, J=1, 7Hz), 7.03(1H, t, J=7Hz), 4.76(1H, dd,
J=3, 5Hz), 4.61(1H, d, J=7Hz), 4.58(1H, d, J=7Hz), 4.08(2H, m), 3.97(3H, s), 3.31(3H,
s)

E I - M S m/e 238 (M^+)

25

参考例 5 4

(2, 3-ジヒドロ-2-メトキシメトキシメチル-3-ヒドロキシ-7-メ
トキシベンゾフラン-3-イル) 酢酸メチル



- 5 亜鉛末(793mg)を減圧下撹拌しながら1時間乾燥した。THF (5ml)を加え、0℃で撹拌した。2, 3-ジヒドロ-2-メトキシメトキシメチル-3-オキソ-7-メトキシベンゾフラン(815mg)とプロモ酢酸メチル(1.5ml)をTHF (11ml)を加え、0℃で滴下した。少し加熱して反応を開始し、0℃で15分間、室温で2.5時間撹拌した。反応液に少量の5%クエン酸水溶液を加えて溶媒を留去した。
- 10 残渣を5%クエン酸水溶液にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層をあわせて水、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウム上で乾燥した。硫酸マグネシウムを濾過後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=3/2) により精製して目的化合物 (990mg, 収率 93%) を得た。

I R (液膜法) 3474, 1738, 1624, 1599, 1497, 1462, 1441, 1280, 1212, 1154, 1114, 1042, 994, 919, 895, 874, 737cm⁻¹

15 NMR (300MHz CDCl₃)

δ 6.94 (1H, dd, J=2, 8Hz), 6.90 (1H, t, J=8Hz), 6.83 (1H, dd, J=2, 8Hz), 4.90 (1H, t, J=4Hz), 4.67 (1H, d, J=6Hz), 4.64 (1H, d, J=6Hz), 4.14 (1H, d, J=1Hz), 4.11 (2H, d, J=4Hz), 3.88 (3H, s), 3.74 (3H, s), 3.35 (3H, s), 3.07 (1H, dd, J=1, 16Hz), 2.87 (1H, dd, J=1, 16Hz)

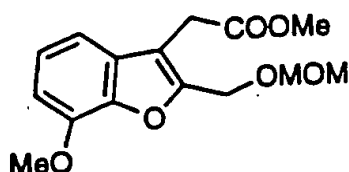
20)

E I-MS m/e 312 (M⁺)

参考例 5 5

(2-メトキシメトキシメチル-7-メトキシベンゾフラン-3-イル) 酢酸メチル

25 メチル



(2, 3-ジヒドロ-2-メトキシメトキシメチル-3-ヒドロキシ-7-メトキシベンゾフラン-3-イル) 酢酸メチル(990mg) をTHF (25ml) とギ酸 (15ml) に溶かし、室温で15時間攪拌した。反応液を飽和重層水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウム上で乾燥した。

- 5 硫酸マグネシウムを濾過後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1) により精製して目的化合物 (789mg, 収率 75%) を得た。

I R (液膜法) 2954, 1742, 1626, 1593, 1497, 1439, 1359, 1274, 1216, 1100, 1081, 1038, 922, 857, 785, 733 cm^{-1}

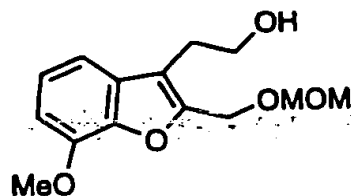
- 10 NMR (300MHz CDCl_3)

δ 7.18 (1H, t, J=8Hz), 7.13 (1H, dd, J=2, 8Hz), 6.82 (1H, dd, J=2, 8Hz), 4.74 (2H, s), 4.69 (2H, s), 4.00 (3H, s), 3.76 (2H, s), 3.69 (3H, s), 3.41 (3H, s)

E I -MS m/e 294 (M^+)

- 15 参考例 56

2-メトキシメトキシメチル-3-(2-ヒドロキシエチル)-7-メトキシベンゾフラン



20

参考例 30と同様の方法によって (2-メトキシメトキシメチル-7-メトキシベンゾフラン-3-イル) 酢酸メチル(237mg) から目的化合物 (204mg, 収率 95%) を得た。

- 25 I R (液膜法) 3404, 2946, 1626, 1591, 1495, 1439, 1359, 1284, 1216, 1154, 1098, 1038, 920, 859, 783, 735 cm^{-1}

NMR (300MHz CDCl_3)

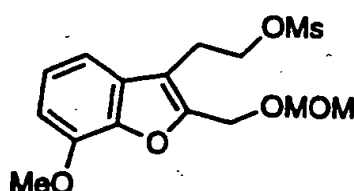
δ 7.17 (1H, t, J=8Hz), 7.12 (1H, dd, J=2, 8Hz), 6.83 (1H, dd, J=2, 8Hz), 4.73 (2H, s), 4.72 (2H, s), 4.01 (3H, s), 3.87 (2H, q, J=6Hz), 3.42 (3H, s), 2.98 (2H, t, J=6Hz), 2.14 (1

H, t, J=6Hz)

E I-MS m/e 266 (M^+)

参考例 57

- 5 2-メトキシメトキシメチル-3-(2-メタンスルホニオキシエチル)-7-
 -メトキシベンゾフラン



10

参考例 19 と同様の方法によって 2-メトキシメトキシメチル-3-(2-ヒ
 ドロキシエチル)-7-メトキシベンゾフラン (200mg) から目的化合物 (258mg,
 収率 99%) を得た。

- 15 I R (液膜法) 2950, 1626, 1591, 1497, 1466, 1441, 1357, 1284, 1214, 1176, 1102, 1038,
 1006, 973, 955, 905, 814, 799, 785, 735 cm^{-1}

NMR (300MHz CDCl_3)

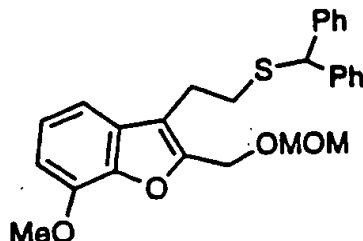
δ 7.20 (1H, t, J=7Hz), 7.14 (1H, dd, J=1, 7Hz), 6.83 (1H, dd, J=1, 7Hz), 4.71 (4H, s),
 4.44 (2H, t, J=7Hz), 4.01 (3H, s), 3.43 (3H, s), 3.18 (2H, t, J=6Hz), 2.85 (3H, s)

E I-MS m/e 344 (M^+)

20

参考例 58

- 2-メトキシメトキシメチル-3-(2-(ジフェニルメチルチオ)エチル)-
 -7-メトキシベンゾフラン



25

水素化ナトリウム (85mg) を n-ヘキサンで洗い、減圧下乾燥させた。ジフェニル

メタンチオール(396mg)をDMF(8ml)に溶かして加えた。2-メトキシメトキシメチル-3-(2-メタンスルホニロキシエチル)-7-メトキシベンゾフラン(437mg)をDMF(6ml)に溶かして加え、60℃で15時間撹拌した。反応液は溶媒を留去した後、5%クエン酸水溶液にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて水、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウム上で乾燥した。硫酸マグネシウムを濾過後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1)により精製して目的化合物(406mg, 収率 71%)を得た。

m. p 110℃ (酢酸エチル/n-ヘキサンより再結晶)

10 I R (K B r 法) 2930, 1624, 1589, 1493, 1452, 1439, 1375, 1346, 1284, 1212, 1135, 1077, 1029, 1013, 917, 857, 754, 743, 735, 704, 692, 625, 588, 511, 497cm⁻¹

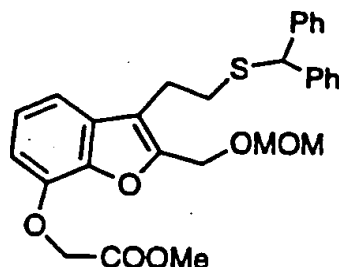
NMR (300MHz CDCl₃)

δ 7.37-7.41(4H, m), 7.19-7.33(6H, m), 7.08(1H, t, J=8Hz), 6.83(1H, dd, J=1, 8Hz), 6.78(1H, dd, J=1, 8Hz), 5.15(1H, s), 4.64(2H, s), 4.62(2H, s), 3.99(3H, s), 3.39(3H, s), 2.95(2H, t, J=7Hz), 2.66(2H, t, J=7Hz)

E I - M S m/e 448 (M⁺)

参考例 59

(2-メトキシメトキシメチル-3-(2-(ジフェニルメチルチオ)エチル)-7-メトキシベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸メチル



25 t-ブトキシカリウム(465mg)を減圧下乾燥させた。n-プロパンチオール(0.4ml)をDMF(5ml)に溶かして加え、室温で撹拌した。2-メトキシメトキシメチル-3-(2-(ジフェニルメチルチオ)エチル)-7-メトキシベンゾフラ

ン(803mg)をDMF(6ml)に溶かして加え、90℃で6時間攪拌した。反応液は、5%クエン酸水溶液にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウム上で乾燥した。硫酸マグネシウムを濾過後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1)により精製してフェノール体(406mg, 収率 52%)を得た。このフェノール体(406mg)をエタノール(50ml)に溶かし、4N水酸化カリウム水溶液(0.3ml)を加え、室温で30分間攪拌した。減圧下溶媒を留去した。残渣にDMF(20ml)を加えて溶かし、プロモ酢酸メチル(0.20ml)を加えて室温で90分間攪拌した。反応液は、5%クエン酸水溶液にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウム上で乾燥した。硫酸マグネシウムを濾過後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1)により精製してフェノール体(403mg, 収率 84%)を得た。

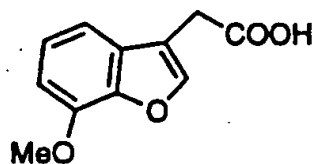
I R (液膜法) 3450, 1760, 1591, 1493, 1437, 1388, 1288, 1209, 1096, 1004, 785, 752, 733, 704 cm^{-1}

15 NMR (300MHz CDCl_3)

δ 7.38-7.18(10H, m), 7.08(1H, t, $J=8\text{Hz}$), 6.93(1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$), 6.77(1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$), 5.03(1H, s), 4.89(2H, s), 4.67(2H, d, $J=6\text{Hz}$), 3.80(3H, s), 2.92(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.68(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.18(1H, t, $J=6\text{Hz}$)

20 参考例 60

(7-メトキシベンゾフラン-3-イル) 酢酸



25

(7-メトキシベンゾフラン-3-イル) 酢酸メチル(1.12g)をメタノール(20ml)に溶かし、この溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液(5ml)を加えて室温で13.5時間攪拌した。1N塩酸(12ml)を加え、反応溶液を水層(200ml)に注ぎ、酢酸エチル(50ml)で2回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリ

ウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過後、溶媒を減圧除去した。残渣をヘキサン/クロロホルムから再結晶を行い、目的化合物(0.95g 収率91%)を得た。m.

p 143~145 °C (ヘキサン/クロロホルムから再結晶)

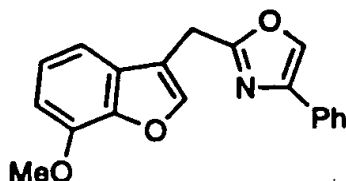
I R (K B r 法) 2912, 1715, 1626, 1595, 1497, 1435, 1400, 1284, 1267, 1230, 1178, 1094, 1048, 924, 779, 733, 673 cm^{-1}

NMR (90MHz CDCl_3)

δ 8.78(1H, brn), 7.64(1H, s), 7.19-6.75(3H, m), 4.00(3H, s), 3.69(2H, d, $J=1.1\text{Hz}$)

10 参考例 6 1

3-((4-フェニルオキサゾール-2-イル)メチル)-7-メトキシベンゾフラン



15

7-メトキシベンゾフラン-3-カルボン酸(294mg)をDMF(5ml)に溶かし、この溶液に炭酸カリウム(237mg)、フェナシルブロマイド(342mg)を加えて、室温で30分攪拌した。反応溶液を水層(50ml)に注ぎ、酢酸エチル(20ml)で2回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過後、溶媒を減圧除去した。残渣を酢酸(5ml)に溶かし、酢酸アンモニウム(551mg)を加えて4時間還流した。反応溶液を室温まで戻した後、水層(100ml)に注ぎ、酢酸エチル(30ml)で2回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過後、溶媒を減圧除去し、残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー(溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=5/1)により精製して目的化合物(203mg, 収率47%)を得た。m. p 101~103 °C (ヘキサン/酢酸エチルから再結晶)

25

I R (K B r 法) 3118, 2968, 2844, 1628, 1591, 1568, 1497, 1477, 1450, 1437, 1417, 1363, 1332, 1317, 1288, 1272, 1224, 1209, 1183, 1170, 1147, 1112, 1100, 1065, 1050, 1033,

959, 942, 919, 905, 820, 789, 754, 733, 690, 673, 632 cm^{-1}

NMR (90MHz CDCl_3)

δ 7.83 (1H, s), 7.78-6.82 (9H, m), 4.23 (2H, d, $J=1.1\text{Hz}$), 4.01 (3H)

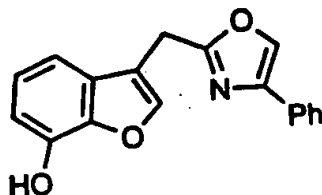
EI-MS m/e 305 (M^+)

5

参考例 6 2

3-((4-フェニルオキサゾール-2-イル)メチル)-7-ヒドロキシベンゾフラン

10



参考例 1 2 と同様の方法によって 3-((4-フェニルオキサゾール-2-イル)メチル)-7-メトキシベンゾフラン (279mg) から目的化合物 (242mg, 収率91%)

15 を得た。

m. p 180~181 $^{\circ}\text{C}$ (ヘキサン/酢酸エチルから再結晶)

IR (KBr 法) 3126, 3050, 1597, 1572, 1491, 1448, 1421, 1365, 1346, 1325, 1272, 1181, 1135, 1108, 1075, 971, 951, 795, 756, 731, 690, 677 cm^{-1}

NMR (90MHz: CDCl_3)

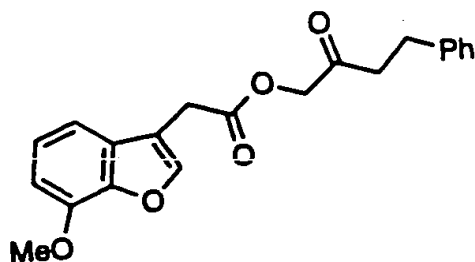
20 δ 8.23 (1H, m), 7.84-6.84 (10H, m), 4.22 (2H, d, $J=0.9\text{Hz}$)

EI-MS m/e 291 (M^+)

参考例 6 3

3-((4-フェニル-2-オキソブトキシ)カルボニルメチル)-7-メトキシベンゾフラン

25



5

7-メトキシベンゾフラン-3-カルボン酸(220mg)をTHF(5ml)に溶かし、この溶液に4-フェニル-2-オキソ-1-ブタノール(211mg)、ジシクロヘキシルカルボジイミド(330mg)を加えて室温で16時間攪拌した。反応溶液を濾過し、濾液を水層(50ml)に注ぎ酢酸エチル(20ml)で2回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過後、残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー(溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=3/1)により精製して、目的化合物(178mg, 収率47%)を得た。

10

m. p 68 ~69°C (ヘキサン/酢酸エチルから再結晶)

IR (KBr法) 1760, 1725, 1589, 1497, 1439, 1417, 1390, 1270, 1205, 1189, 1160, 1096, 1048, 990, 779, 733 cm^{-1}

15

NMR (90MHz CDCl_3)

δ 7.67(1H, s), 7.29-6.81(8H, m), 4.67(2H, s), 4.01(3H, s), 3.82(2H, d, $J=1.1\text{Hz}$), 3.02-2.58(4H, m)

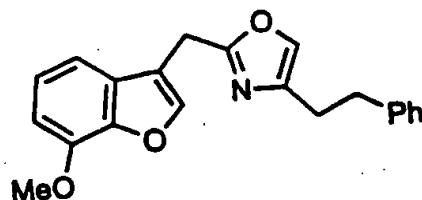
EI-MS m/e 352 (M^+)

20

参考例 6 4

3 - ((4 - (2 - フェニルエチル) オキサゾール - 2 - イル) メチル) - 7
- メトキシベンゾフラン

5



3 - ((4 - フェニル - 2 - オキソ - ブトキシ) カルボニルメチル) - 7 メト
キシベンゾフラン (176mg) を酢酸 (3ml) に溶かし、酢酸アンモニウム (373mg)
10 を加えて 4 時間還流した。反応溶液を室温まで戻した後、水層 (100ml) に注ぎ、
酢酸エチル (30ml) で 2 回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、硫酸
ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過後、溶媒を減圧除去し、残渣をシ
リカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー (溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 5/1
) により精製して目的化合物 (96mg , 収率 58%) を得た。

15 m. p 69 ~ 70°C (ヘキサン / 酢酸エチルから再結晶)

I R (K B r 法) 3112, 1628, 1591, 1564, 1497, 1456, 1439, 1363, 1286, 1270, 1209, 11
83, 1145, 1094, 1048, 789, 754, 733, 712, 692, 663, 625, 603 cm^{-1}

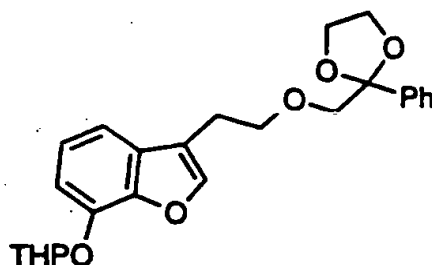
NMR (90MHz CDCl_3)

δ 7.60 (1H, s), 7.25-6.75 (9H, m), 4.14 (2H, d, $J=1.1\text{Hz}$), 4.00 (3H), 2.95-2.70 (4H)

20 E I - MS m/e 333 (M^+)

参考例 6 5

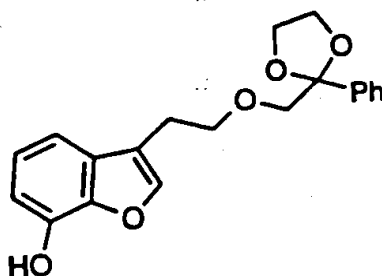
3 - (2 - (2, 2 - エチレンジオキシ - 2 - フェニルエトキシ) エチル) -
7 - テトラヒドロピラニルオキシベンゾフラン



3- (2-ヒドロキシエチル) -7-テトラヒドロピラニルオキシベンゾフラン (319mg) をDMF (2ml) に溶かし、水素化ナトリウム (60% 59mg) を加えて室温で1時間攪拌した。この反応溶液に1-ブロモ-アセトフェノンエチレンアセ
10 タール (445mg) を加えて室温で1時間、さらに100℃で2.5時間攪拌した。反応溶液を室温まで戻した後、水層 (50ml) に注ぎ、酢酸エチル (20ml) で2回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過後、溶媒を減圧除去し、残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー (溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=5/1) により精製して目的化合物 (239
15 g, 収率46%) を得た。

参考例 6 6

3-(2-(2,2-エチレンジオキシ-2-フェニルエトキシ)エチル)-
7-ヒドロキシベンゾフラン



3-(2-(2,2-エチレンジオキシ-2-フェニエトキシ)エチル)-7-テトラヒドロピラニルオキシベンゾフラン(239mg)をTHF(3ml)に溶かし、この溶液に6N塩酸(1ml)を加えて室温で30分攪拌した。反応溶液を水層(30ml)に注ぎ、酢酸エチル(20ml)で2回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄

し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過後、溶媒を減圧除去し、残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝2/1）により精製して目的化合物（189mg，収率98%）を得た。

I R（液膜法） 3550, 2956, 2898, 1624, 1593, 1491, 1448, 1363, 1313, 1238, 1183, 1122,
5 1093, 1044, 973, 948, 878, 785, 770, 735, 706 cm^{-1}

NMR（400MHz CDCl_3 ）

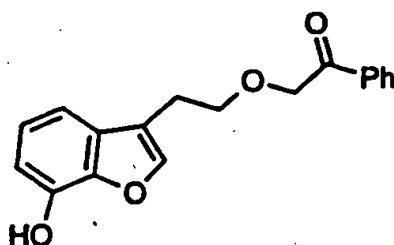
δ 7.51-7.49(2H, m), 7.36-7.33(4H, m), 7.11-7.04(2H, m), 6.80 (1H, dd, $J=8.3\text{Hz}$),
5.59(1H, s), 4.08-4.05(2H, m), 3.87-3.84(2H, m), 3.79(2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 3.71(2H, s),
88(2H, t, $J=6.4\text{Hz}$)

10

参考例 6 7

3-（2-（2-オキソ-2-フェニルエトキシ）エチル）-7-ヒドロキシ
ベンゾフラン

15



3-（2-（2-エチレンジオキシ-2-フェニルエトキシ）エチル）-
20 7-ヒドロキシベンゾフラン（185mg）をTHF（3mL）に溶かし、この溶液に濃塩
酸1滴を加えて50℃で29時間攪拌し、さらに3時間還流した。反応溶液を水層（30
mL）に注ぎ、酢酸エチル（20mL）で2回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗
浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過後、溶媒を減圧除去し、
残渣をシリカゲルを用いたクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝2
25 /1）により精製して目的化合物（111mg 収率69%）を得た。

m. p 114~115 °C（ヘキサン／酢酸エチルから再結晶）

I R（KBr法） 3300, 1702, 1622, 1597, 1479, 1446, 1408, 1371, 1274, 1226, 1187, 11
31, 1087, 1075, 1044, 1017, 984, 971, 946, 849, 785, 758, 733, 688, 669, 619, 598 cm^{-1}

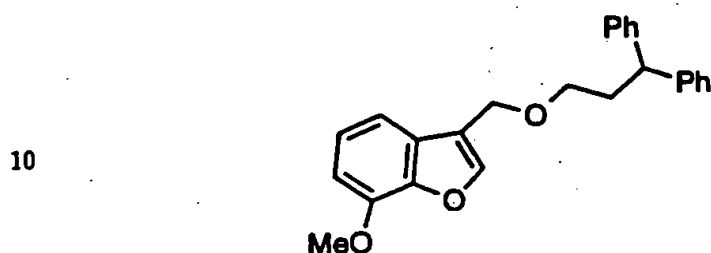
NMR（90MHz CDCl_3 ）

δ 7.96-6.97 (9H, m), 5.60 (1H, brs), 4.77 (2H, s), 3.88 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 3.01 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$)

EI-MS m/e 296 (M^+)

5 参考例 6.8

3-((3,3-ジフェニルプロピルオキシ)メチル)-7-メトキシベンゾフラン



3,3-ジフェニル-1-プロパノール(550mg)をDMF(5ml)に溶かし0℃に冷却した。この溶液にt-ブトキシカリウム(291mg)を加えて0℃で10分攪拌した。反応溶液に3-クロロメチル-7-メトキシベンゾフラン(339mg)のDMF(4ml)溶液を滴下して0℃で30分攪拌した。反応溶液を1N塩酸で中和した後水層(50ml)に注ぎ、酢酸エチル(20ml)で2回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過後、溶媒を減圧除去し、残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー(溶媒:ヘキサ

15

20

ン/酢酸エチル=9/1)により精製して目的化合物(547mg, 収率85%)を得た。

IR (液膜法) 3062, 3030, 3006, 2942, 2866, 1628, 1593, 1493, 1451, 12435, 1359, 1286, 1270, 1201, 1180, 1151, 1096, 1054, 843, 789, 731, 704 cm^{-1}

NMR (90MHz CDCl_3)

δ 7.50 (1H, s), 7.25-6.78 (13H, m), 4.56 (2H, d, $J=0.9\text{Hz}$), 4.11 (1H, m), 4.01 (3H, s), 3.43 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.46-2.23 (2H, m)

25

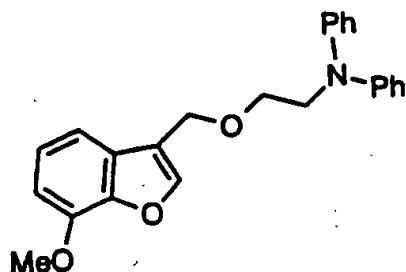
EI-MS m/e 372 (M^+)

参考例 6.9

3-((2-(N,N-ジフェニルアミノ)エトキシ)メチル)-7-メトキシ

シベンゾフラン

5



- 参考例 68 と同様の方法によって 2-(N, N-ジフェニルアミノ)-1-エ
タノール(139mg) から目的化合物(185mg, 収率70%) を得た。
- 10 I R (液膜法) 3062, 2944, 2864, 1628, 1576, 1491, 1464, 1437, 1363, 1253, 1201, 1180,
1152, 1054, 992, 926, 748, 731, 696 cm^{-1}
- NMR (300MHz CDCl_3)

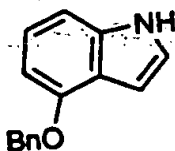
δ 7.49(1H, brs), 7.25-6.81(13H, m), 4.64(2H, d, $J=1.1\text{Hz}$), 3.96(2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.
72(2H, t, $J=6.6\text{Hz}$)

- 15 E I -MS m/e 373 (M^+)

参考例 70

4-ベンジルオキシインドール

20



- DMF (25ml) 中の 4-ヒドロキシインドール(1.00g) に水酸化カリウム(0.42g)
を加え室温で15分間攪拌した。そこにベンジルブロマイド(1.00ml)を加え、さら
25 に室温で1.5 時間攪拌した。反応が完結しないので水酸化カリウム(0.04g)、ベ
ンジルブロマイド(0.20ml)をさらに加え、5 時間攪拌した。減圧下溶媒を除去し
た後、残渣に水(50ml)を加えエーテルで抽出した(3×50ml)。得られた有機層
を飽和食塩水で洗浄した後硫酸ナトリウムで乾燥した。固体を濾別後、減圧下溶
媒を除去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、

目的化合物(1.43g 収率85%)を得た。

I R (液膜法) 3418, 1589, 1504, 1361, 1243, 1087, 1050, 739 cm^{-1}

NMR (90MHz CDCl_3)

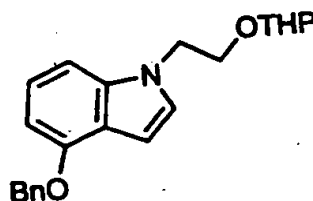
δ 8.16(1H, brs), 7.60-7.00(8H, m), 6.80-6.50(2H, m), 5.23(2H, s)

5 Mass (m/e) 223 (M^+)

参考例 7 1

1 - (2-テトラヒドロピラニルオキシエチル) - 4-ベンジルオキシインドール

10



アルゴン雰囲気下、DMF (2ml) 中の水素化ナトリウム (121mg) を 0°C に冷却
 15 し、そこにDMF (5ml) に溶解した 4-ベンジルオキシインドール (501mg) を加
 え 0°C で 5 分間攪拌した。そこにDMF (2ml) に溶解した 2-テトラヒドロピ
 ニルオキシ-1-ブロモエタン (599mg) を加え、 0°C でさらに 30 分間攪拌した。
 反応混合液を 0°C に冷却した飽和 NH_4Cl 水溶液 (30ml) に加え酢酸エチルで抽
 出した ($3 \times 20\text{ml}$)。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した後硫酸ナトリウムで
 20 乾燥した。固体を濾別後、減圧下溶媒を除去し、得られた粗生成物をシリカゲル
 カラムクロマトグラフィーで精製し目的化合物 (722mg 収率92%) を得た。

I R (液膜法) 2944, 1578, 1497, 1441, 1369, 1232, 1125, 1035, 737 cm^{-1}

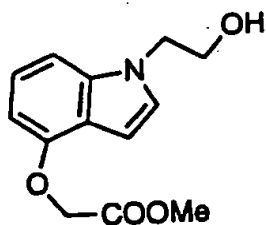
NMR (90MHz CDCl_3)

δ 7.60-6.50(10H, m), 5.22(2H, s), 4.60-3.20(7H, m), 1.90-1.30(6H, m)

25 Mass (m/e) 351 (M^+)

参考例 7 2

(1 - (2-ヒドロキシエチル) インドール-4-イルオキシ) 酢酸メチル



5

アルゴン雰囲気下、エタノール(5ml)に1-(2-(4-benzyloxy-1H-indol-1-yl)ethyl)-4-benzyloxy-1H-indole-1-ol(85mg)、5% Pd-C(10mg)を加え、反応容器を水素で置換した。室温で3時間攪拌した後、セライトで固体を濾別した。減圧下溶媒を除去し得られた油状物をアルゴンで置換された反応容器に移し、DMF(2ml)に溶解した。そこに炭酸カリウム(26mg)を加え、室温で10分間攪拌した。そこにプロモ酢酸メチル(0.03ml)を加え、さらに室温で80分間攪拌した。反応が完結していなかったのをさらにプロモ酢酸メチル(0.03ml)を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に飽和NH₄Cl水溶液(5ml)を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した(3×10ml)。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した後硫酸ナトリウムで乾燥した。固体を濾別後、減圧下溶媒を除去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し目的化合物(25mg 収率41%)を得た。

10

15

IR (液膜法) 3520, 2934, 1750, 1578, 1499, 1354, 1220, 1151, 748 cm⁻¹

NMR (90MHz CDCl₃):

20

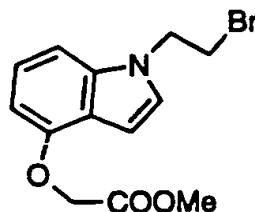
δ 7.20-7.00(3H, m), 6.69(1H, d, J=3.1Hz), 6.50-6.30(1H, m), 4.79(2H, s), 4.40-4.10(2H, m), 4.10-3.80(2H, m), 3.80(3H, s), 1.56(1H, brs)

EI-MS 249 (M⁺)

参考例 7 3

25

(1-(2-プロモエチル)インドール-4-イルオキシ)酢酸メチル



5

アルゴン雰囲気下、塩化メチレン(10ml)中の (1 - (2-ヒドロキシエチル) インドール-4-イルオキシ) 酢酸メチル(500mg) に室温でトリフェニルフォスフィン(1.05g)、四臭化炭素(2.00g)を加え、さらに室温で15分間撹拌した。反応が完結していなかったのをさらにトリフェニルフォスフィン (1.00g)を加え、
 10 室温で30分間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5ml)、水(10ml)を加えた後、酢酸エチルで抽出した(3×20ml)。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した後硫酸ナトリウムで乾燥した。固体を濾別後、減圧下溶媒を除去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し目的化合物(602mg 収率96%)を得た。

15 I R (液膜法) 1752, 1578, 1497, 1439, 1257, 1220, 1087, 737 cm^{-1}

NMR (90MHz CDCl_3)

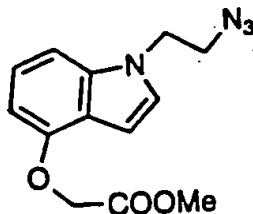
δ (ppm) 7.30-6.90(3H, m), 6.68(1H, d, $J=3.1, 0.7\text{Hz}$), 6.50-6.30(1H, m), 4.78(2H, s), 4.46(2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.79(3H, s), 3.60(2H, t, $J=6.8\text{Hz}$)

E I - M S 311 (M+)

20

参考例 7 4

(1 - (2-アジドエチル) インドール-4-イルオキシ) 酢酸メチル



25

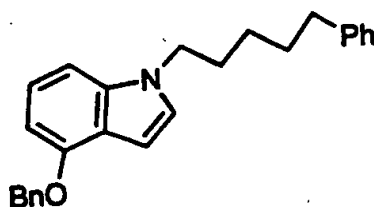
参考例 8 と同様の方法によって (1 - (2-ブロモエチル) インドール-4-イルオキシ) 酢酸メチル(598mg) から目的化合物(597mg)を得た。

E I - M S 2 7 4 (M+)

参考例 7 5

1 - (5 - フェニルペンチル) - 4 - ベンジルオキシインドール

5



参考例 7 1 と同様の方法によって 4 - ベンジルオキシインドール (200mg) から
10 目的化合物 (330mg 収率100%) を得た。

I R (液膜法) 2934, 1580, 1497, 1456, 1371, 1234, 1058, 735, 698 cm^{-1}

NMR (90MHz CDCl_3)

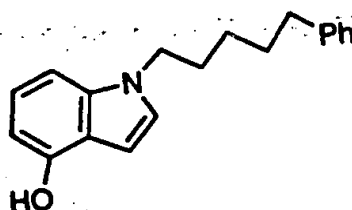
δ (ppm) 7.60-6.90 (12H, m), 6.70-6.50 (2H, m), 5.22 (2H, s), 4.10-3.90 (2H, m),
3.51 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 2.80-2.40 (2H, m), 2.20-1.15 (6H, m)

15 E I - M S 3 6 9 (M+)

参考例 7.6

1 - (5 - フェニルペンチル) - 4 - ヒドロキシインドール

20



アルゴン雰囲気下、メタノール (5ml) に 1 - (5 - フェニルペンチル) - 4 -
ベンジルオキシインドール (330mg)、5% Pd - C (10mg) を加え、反応容器を水
25 素で置換した。室温で 2 時間攪拌した後、セライトで固体を濾別した。減圧下溶
媒を除去し、得られた粗精製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し
目的化合物 (178mg 収率71%) を得た。。

I R (液膜法) 3394, 2936, 1580, 1495, 1357, 1257, 982, 737, 700 cm^{-1}

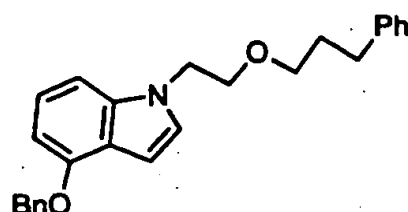
NMR (90MHz CDCl_3)

δ (ppm) 7.40-6.90 (4H, m), 6.60-6.40 (1H, m), 5.34 (1H, brs), 4.02 (2H, t, $J=6$ Hz), 2.56 (2H, t, $J=7.7$ Hz), 2.00-1.20 (6H, m)

EI-MS 279 (M^+)

5 参考例 77

1-(2-(3-フェニルプロピルオキシ)エチル)-4-ベンジルオキシインドール



10

アルゴン雰囲気下、DMF (3ml) 中の 1-(2-ヒドロキシエチル)-4-ベンジルオキシインドール (52mg) に水素化ナトリウム (40mg) を加え、室温で 15 分間攪拌した。そこに 3-フェニル-1-プロモプロパン (0.15ml) を加え、室温でさらに 18 時間攪拌した。反応混合液を飽和 NH_4Cl 水溶液 (5ml) に加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した (3×10 ml)。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した後硫酸ナトリウムで乾燥した。固体を濾別後、減圧下溶媒を除去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し目的化合物 (72mg, 収率 96%) を得た。

20 IR (液膜法) 2866, 1686, 1560, 1543, 1491, 1056, 735 cm^{-1}

NMR (90MHz CDCl_3)

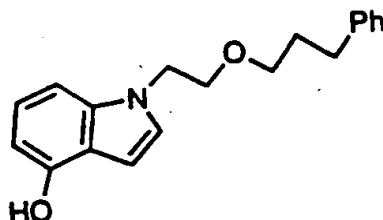
δ (ppm) 7.60-6.90 (13H, m), 6.75-6.50 (2H, m), 5.21 (2H, s), 4.24 (2H, t, $J=5.6$ Hz), 3.68 (2H, t, $J=5.6$ Hz), 3.33 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 2.68-2.48 (2H, m), 2.00-1.62 (2H, m)

EI-MS 385 (M^+)

25

参考例 78

1-(2-(3-フェニルプロピルオキシ)エチル)-4-ヒドロキシインドール



- 5 参考例 7 6 と同様の方法によって 1 - (2 - (3 - フェニルプロピルオキシ)エチル) - 4 - ベンジルオキシインドール (318mg) から目的化合物 (180mg 収率 74%) を得た。

I R (液膜法) 3382, 1582, 1495, 1473, 1263, 1114, 737 cm^{-1}

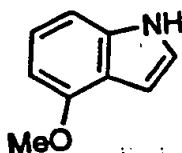
NMR (90MHz CDCl_3)

- 10 δ (ppm) 7.30-6.90 (8H, m), 6.60-6.40 (2H, m), 5.15 (1H, brs), 4.26 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 3.71 (2H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 3.35 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 2.60 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.90-1.70 (2H, m)

E I - M S 295 (M^+)

参考例 7 9

- 15 4 - メトキシインドール



- 20 DMF (100ml) 中の 4 - ヒドロキシインドール (4.99g) に水酸化カリウム (2.12g) を加え、室温で 30 分間攪拌した。そこにヨウ化メチル (2.80ml) を加え、室温でさらに 150 分間攪拌した。反応が完結していなかったため、さらに水酸化カリウム (0.64g) を加え、室温で 5 時間攪拌した。減圧下溶媒を除去した後、水 (20ml) を加え、エーテルで抽出した (3×30ml)。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、
25 した後硫酸ナトリウムで乾燥した。固体を濾別後、減圧下溶媒を除去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物 (3.38g 収率 61%) を得た。

I R (KBr 法) 3400, 1591, 1497, 1361, 1284, 1249, 1083, 727 cm^{-1}

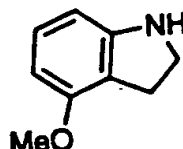
NMR (90MHz CDCl_3)

δ 8.50-7.90 (1H, m), 7.20-7.00 (3H, m), 6.70-6.40 (2H, m), 3.96 (3H, s)

E I - MS 147 (M+)

参考例 80

5 4-メトキシインドリン



- 10 ジオキサン(20ml)中の4-メトキシインドール(1.29g)にボラントリメチルアミン錯体(3.00g)、10.5N塩酸(2.25ml)を加え、30分間加熱還流した。そこに6N塩酸(7.00ml)を加え、さらに15分間加熱還流した。減圧下溶媒を除去した後、1N水酸化ナトリウム水溶液を加え、水層をアルカリ性にし、エーテルで抽出した(3×20ml)。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した後硫酸ナトリウムで
- 15 乾燥した。固体を濾別後、減圧下溶媒を除去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物(1.08g 収率83%)を得た。

I R (K B r 法) 3378, 2943, 1611, 1468, 1336, 1247, 1091, 772, 704 cm^{-1}

NMR (90MHz CDCl_3)

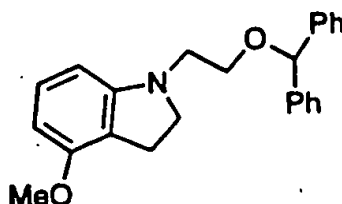
- 20 δ (ppm) 6.98 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 6.40-6.20 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.70-3.40 (2H, m), 3.10-2.80 (2H, m)

E I - MS 149 (M+)

参考例 81

1 - (2 - (ジフェニルメトキシ) エチル) - 4 - メトキシインドリン

25



アルゴン雰囲気下、エーテル(10ml)中の4-メトキシインドリン(1.08g)を0℃に冷却し、そこにフェニルリチウム(1.77M エーテル溶液 6.0ml)を加え、0℃で30分間攪拌した。そこに2-ジフェニルメトキシ-1-ブロモエタン(3.18g)を加え、徐々に室温まで昇温した。室温で1時間攪拌した後、反応混合液に水(5
5 ml)を加え反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した後硫酸ナトリウムで乾燥した。固体を濾別後、減圧下溶媒を除去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し目的化合物(1.58 g 収率58%)を得た。

I R (液膜法) 2838, 1618, 1458, 1340, 1230, 1073, 743, 511 cm^{-1}

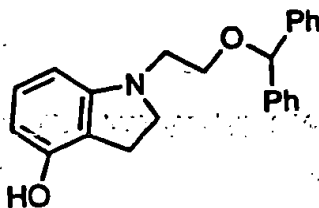
10 NMR (90MHz CDCl_3)

δ (ppm) 7.50-7.20(10H, m), 7.02(1H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 6.24(1H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 6.15(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 5.38(1H, s), 3.80(3H, s), 3.80-3.20(6H, m), 3.00-2.80(2H, m)

E I -MS 359 (M^+)

15 参考例 8 2

1 - (2 - (ジフェニルメトキシ) エチル) - 4 - ヒドロキシインドリン



20

参考例 1 2 と同様の方法によって (2 - (ジフェニルメトキシ) エチル) - 4 - メトキシインドリン(1.00g) から目的化合物(855mg 収率89%)を得た。

I R (液膜法) 3500, 2858, 1630, 1599, 1466, 1222, 1098, 760, 741, 704 cm^{-1}

25 NMR (90MHz CDCl_3)

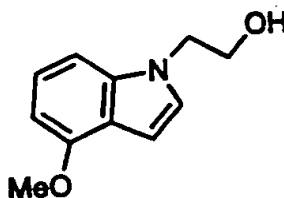
δ (ppm) 7.40-7.10(10H, m), 6.92(1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 6.11(1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 6.08(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 5.38(1H, s), 4.60(1H, brs), 3.80-3.20(6H, m), 3.10-2.80(2H, m) E

I -MS 345 (M^+)

参考例 8 3

1 - (2-ヒドロキシエチル) - 4-メトキシインドール

5



アルゴン雰囲気下、DMF (10ml) 中の 4-メトキシインドール (516mg) に NaH (283mg) を加え、0℃で15分間攪拌した。そこに 2-テトラヒドロピラニルオキシ-1-ブロモエタン (890mg) を加え、徐々に室温まで昇温し、室温で90分間攪拌した。反応混合液を 0℃に冷却した飽和 NH₄Cl 水溶液 (5ml) に加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した (3×10ml)。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した後硫酸ナトリウムで乾燥した。固体を濾別後、減圧下溶媒を除去した。得られた油状物を反応容器に移し、メタノール (10ml) に溶解し、0℃に冷却した。

15 そこに 1N塩酸 (1ml) を加え、0℃で2時間攪拌した。減圧下溶媒を除去した後、水 (5ml) を加え、酢酸エチルで抽出した (3×20ml)。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した後硫酸ナトリウムで乾燥した。固体を濾別後、減圧下溶媒を除去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し目的化合物 (54.7mg 収率82%) を得た。

20 I R (液膜法) 3500, 1580, 1497, 1446, 1359, 1257, 1064, 739 cm⁻¹

NMR (90MHz CDCl₃)

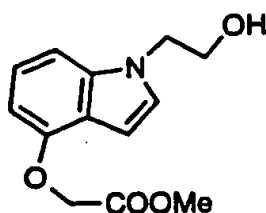
δ (ppm) 7.39-6.95 (3H, m), 6.70-6.40 (2H, m), 4.30-3.70 (4H, m), 3.94 (3H, s), 1.90-1.50 (1H, m)

E I - MS 191 (M⁺)

25

参考例 8 4

(1 - (2-ヒドロキシエチル) インドール-4-イルオキシ) 酢酸メチル



5

参考例 8 3 及び参考例 4 5 と同様の方法によって 4-メトキシインドール(121mg) から目的化合物(112mg, 収率55%)を得た。

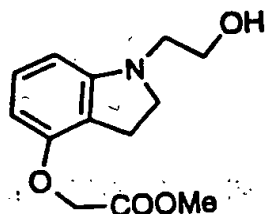
I R (液膜法) 2934, 1742, 1615, 1576, 1495, 1437, 1354, 1210, 1060, 737 cm^{-1}

NMR (300MHz CDCl_3)

10 δ 7.14-7.02 (3H, m), 6.69 (1H, dd, $J=3.0, 0.9\text{Hz}$), 6.42 (1H, dd, $J=7.5, 0.9\text{Hz}$), 4.80 (2H, s), 4.26 (2H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 3.97-3.92 (2H, m), 3.81 (3H, s), 1.70-1.50 (1H, br s) E
I-MS m/e 249 (M^+)

参考例 8 5

15 (1-(2-ヒドロキシエチル)インドリン-4-イルオキシ)酢酸メチル



20

アルゴン雰囲気下、1-(2-ヒドロキシエチル)-4-ベンジルオキシインドリン(369mg)をエタノールに溶かし、室温で攪拌した。この溶液に5% Pd/C (46mg)を加え、反応容器を水素で置換した。原料の消失を確認した後、反応容器をアルゴンで置換した。セライト濾過で固体を濾別後、溶媒を減圧除去し、粗精製物を得た。粗精製物をDMFに溶かし、室温で攪拌した。この溶液に炭酸カリウム(368mg)、プロモ酢酸メチル(0.26ml)を加え、室温で攪拌した。原料の消失を確認した後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液(5ml)を加え、酢酸エチル(10ml)で3回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過後、溶媒を減圧除去し、残渣をシリカゲル

ルを用いたカラムクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝1/1）により精製して目的化合物（151mg，収率45%）を得た。

I R（液膜法） 2934, 1763, 1655, 1618, 1466, 1437, 1340, 1296, 1212, 1098, 866, 756, 706 cm^{-1}

5 NMR (300MHz CDCl_3)

δ 7.02(1H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 6.28(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 6.16(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 4.65(2H, s), 3.90-3.70(2H, m), 3.79(3H, s), 3.43(2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 3.24(2H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 3.03(2H, t, $J=8.4\text{Hz}$)

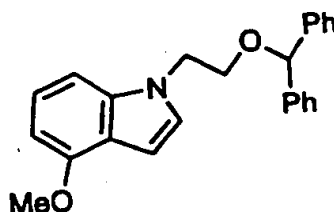
E I - MS m/e 251 (M^+)

10

参考例 8 6

1 - (2 - (ジフェニルメトキシ) エチル) - 4 - メトキシインドール

15



参考例 7 7 と同様の方法によって 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - メトキシインドール (300mg) から目的化合物 (309mg 収率55%) を得た。

20 I R（液膜法） 1686, 1560, 1543, 1491, 1458, 1257, 737 cm^{-1}

NMR (90MHz CDCl_3)

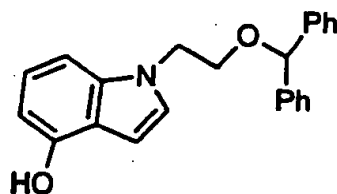
δ (ppm) 7.40-6.80(13H, m), 6.70-6.45(2H, m), 5.24(1H, s), 4.32(2H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 3.96(3H, s), 3.74(2H, t, $J=5.6\text{Hz}$)

E I - MS 357 (M^+)

25

参考例 8 7

1 - (2 - (ジフェニルメトキシ) エチル) - 4 - ヒドロキシインドール



5

参考例 12 と同様の方法によって 1-(2-(ジフェニルメトキシ)エチル)-4-メトキシインドール(650ml) から目的化合物(263mg 収率42%)を得た。

I R (液膜法) 3400, 1493, 1456, 1263, 1085, 739, 702 cm^{-1}

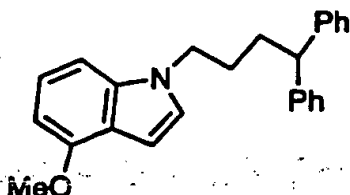
NMR (90MHz CDCl_3)

10 δ (ppm) 7.50-6.75 (13H, m), 6.60-6.40 (2H, m), 5.19 (1H, s), 4.24 (2H, t, $J=5.2$ Hz), 3.69 (2H, t, $J=5.2$ Hz), 1.80-1.40 (1H, m)

E I-MS 343 (M^+)

参考例 88

15 1-(4,4-ジフェニルブチル)-4-メトキシインドール



20

参考例 71 と同様の方法によって 4-メトキシインドール(200mg) から目的化合物(176mg, 収率36%)を得た。

I R (液膜法) 2942, 1736, 1582, 1495, 1454, 1375, 1255, 1183, 1164, 1139, 1065, 911, 845, 735, 702 cm^{-1}

25 NMR (300MHz CDCl_3)

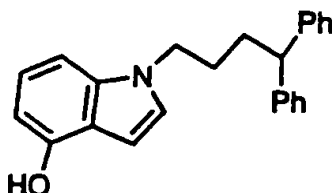
δ 7.27-7.06 (11H, m), 6.94 (1H, d, $J=3.3$ Hz), 6.87 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 6.57 (1H, dd, $J=3.0, 0.9$ Hz), 6.50 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 4.07 (2H, t, $J=6.9$ Hz), 3.95 (3H, s), 3.84 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 2.09-2.00 (2H, m), 1.85-1.75 (2H, m)

E I-MS m/e 355 (M^+)

参考例 8 9

1 - (4, 4 - ジフェニルブチル) - 4 - ヒドロキシインドール

5



参考例 1 2 と同様の方法により、1 - (4, 4 - ジフェニルブチル) - 4 - メ

10 トキシインドール (20mg) から目的化合物 (16mg, 収率83%) を得た。

I R (液膜法) 3028, 2940, 1700, 1624, 1582, 1495, 1452, 1375, 1249, 1031, 980, 737, 702 cm^{-1} NMR (300MHz CDCl_3)

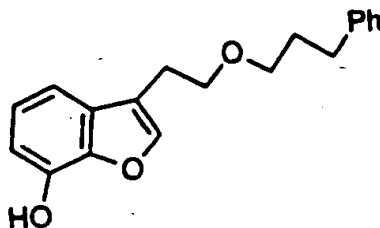
δ 7.28-7.13 (10H, m), 7.03 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.97 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 6.85 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 6.52-6.49 (2H, m), 4.96 (1H, s), 4.08 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 3.85 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 2.10-2.02 (2H, m), 1.85-1.76 (2H, m)

E I - M S m/e 341 (M^+)

参考例 9 0

20 3 - (2 - (3 - フェニルプロピルオキシ) エチル) - 7 - ヒドロキシベンゾフラン

25



水素化ナトリウム (60% 27mg) を DMF (1ml) に懸濁させて 0°C に冷却した。
この溶液に 3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 7 - テトラヒドロピラニルオキシベンゾフラン (118mg) の DMF (0.5ml) 溶液を滴下して 0°C で 10 分間攪拌した。こ

の溶液に1-ブロモ-3-フェニルプロパン(0.27ml)を加え、0℃で1時間さらに室温で45時間攪拌した。反応溶液に触媒量の濃塩酸を加えて2時間攪拌した。反応溶液を水層(30ml)に注ぎ酢酸エチル(15ml)で2回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過後、
5 溶媒を減圧除去し、残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー(溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=3/1)により精製して目的化合物(106mg, 収率80%)を得た。

I R (液膜法) 3210, 3064, 3030, 2944, 2868, 1624, 1595, 1495, 1448, 1363, 1317, 1241, 1185, 1143, 1091, 1048, 971, 946, 847, 787, 733, 700, 679 cm^{-1}

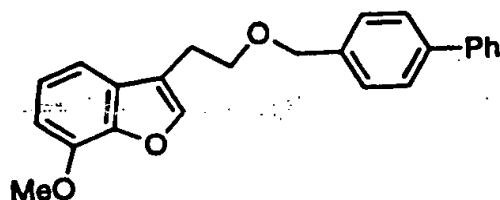
10 NMR (90MHz CDCl_3)

δ 7.46(1H, s), 7.28-7.16(7H, m), 6.80(1H, dd, $J=5.3, 4.0\text{Hz}$), 5.63(1H, brs), 3.71(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.48(2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 3.01-2.59(4H, m), 2.05-1.82(2H, m)

E I -MS m/e 296 (M^+)

15 参考例91

3-(2-(4-フェニルベンジルオキシ)エチル)-7-メトキシベンゾフラン



20

3-(2-ヒドロキシエチル)-7-メトキシベンゾフラン(373mg)をDMF(7ml)に溶かし、t-ブトキシカリウム(261mg)を加えて室温で20分攪拌した。この反応溶液に4-フェニルベンジルクロライド(511mg)を加えて室温で1時間攪拌した。反応溶液に酢酸を加えて水層(50ml)に注ぎ、酢酸エチル(20ml)で2回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過後、溶媒を減圧除去し、残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー(溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=5/1)により精製して目的化合物(613mg, 収率88%)を得た。

m. p 77 ~78°C (ヘキサン/酢酸エチルから再結晶)

I R (K B r 法) 2864, 1624, 1589, 1491, 1462, 1446, 1435, 1369, 1280, 1267, 1210, 1180, 1152, 1122, 1106, 1091, 1060, 1035, 1009, 828, 783, 760, 746, 733, 698, 681, 611 cm^{-1}

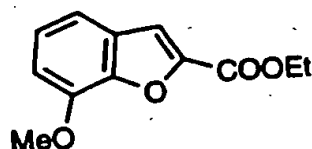
5 NMR (90MHz CDCl_3)

δ 7.64-6.75 (13H, m), 4.58 (2H, s), 3.99 (3H, s), 3.80 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.99 (2H, d, $J=7.3, 6.4\text{Hz}$)

E I -MS m/e 358 (M^+)

10 参考例 9 2

7-メトキシベンゾフラン-2-カルボン酸エチル



15

o-バニリン(25.2g)、クロロ酢酸エチル(23.5ml)、炭酸カリウム(45mg)、をN,N-ジメチルホルムアミド(300ml)に加え、120°Cで14時間攪拌した。反応混合物を濾過し、不溶の無機塩を除去した後、1N塩酸(50ml)を加え反応を止めた。蒸留水(250ml)を加え、n-ヘキサンを15%含有する酢酸エチル150mlを4回で抽出した。有機層を蒸留水(100ml)、飽和食塩水(100ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過し、溶媒を減圧下で濃縮乾固し、残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー(溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=10/1より5/1)に供し、目的化合物(17.4g、収率48%)を無色針状結晶として得た。

25 m. p. 86.5-87°C (酢酸エチル/n-ヘキサンより再結晶)

I R (K B r 法) 3132, 3000, 2970, 2846, 1976, 1912, 1711, 1622, 1582, 1495, 1468, 1446, 1371, 1317, 1270, 1224, 1203, 1091, 1058, 1027, 975, 942, 857, 779, 762, 733, 704, 625, 572, 534 cm^{-1}

NMR (90MHz CDCl_3)

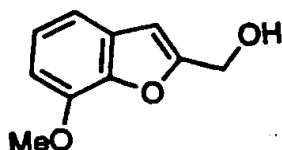
δ 7.52 (1H, s), 7.26-7.19 (2H, m), 6.91 (1H, dd, $J=3.5, 5.5$ Hz), 4.44 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 4.02 (3H, s.), 1.42 (3H, t, $J=7.1$ Hz)

E I - MS m/e 220 (M^+)

5 参考例 9 3

7-メトキシ- (2-ヒドロキシメチル) ベンゾフラン

10



参考例 30 と同様の方法によって 7-メトキシベンゾフラン-2-カルボン酸エチル (17.3g) から目的化合物 (11.2g, 収率 79%) を得た。

15 I R (液膜法) 3370, 2926, 2484, 2044, 1636, 1605, 1499, 1454, 1379, 1336, 1319, 1284, 1257, 1195, 1168, 1123, 1050, 1017, 959, 909, 735, 646 cm^{-1}

NMR (90MHz CDCl_3)

δ 7.17-7.11 (2H, m), 6.87-6.73 (1H, m), 6.64 (1H, s), 4.76 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 3.99 (3H, s), 2.32 (1H, t, $J=5.9$ Hz)

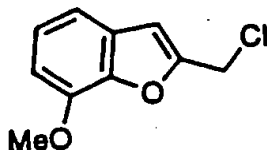
E I - MS m/e 178 (M^+)

20

参考例 9 4

7-メトキシ-2-クロロメチルベンゾフラン

25



7-メトキシ- (2-ヒドロキシメチル) ベンゾフラン (2.25g)、ピリジン (1.12ml)、塩化チオニル (0.9ml) をジクロロメタン (60ml) に溶解し、23 時間攪拌しながら還流した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30ml) に加え、分

- 液操作を行ない、さらに水槽をジクロロメタン(30ml)で洗浄した。有機層を合せて、飽和食塩水(30ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過し、溶媒を減圧下で濃縮乾固し、残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー (溶媒: *n*-ヘキサン/酢酸エチル=10/1) に供することにより、
- 5 目的化合物(2.2g, 収率87%)を無色結晶として得た。

m. p. 44.5-45 °C (酢酸エチル/*n*-ヘキサンより再結晶)

I R (K B r 法) 3002, 2960, 2942, 2838, 1918, 1721, 1626, 1601, 1586, 1495, 1466, 1433, 1361, 1330, 1294, 1270, 1253, 1212, 1187, 1174, 1145, 1129, 1098, 1062, 982, 955, 903, 845, 816, 764, 733, 700, 644, 621, 574, 553 cm^{-1}

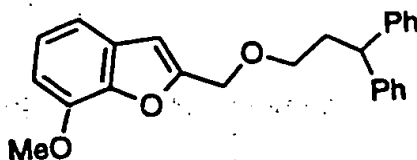
- 10 NMR (90MHz CDCl_3)

δ 7.19-7.13(2H, m), 6.82(1H, dd, $J=4.4, 5.0\text{Hz}$), 6.74(1H, s), 4.71(2H, s), 4.01(3H, s)

E I - M S m/e 196(M^+)

- 15 参考例 9 5

2-((3,3-ジフェニルプロピルオキシ)メチル)-7-メトキシベンゾフラン



20

- 3,3-ジフェニルプロパノール(324mg)、水素化ナトリウム(60% ミネラルオイルディスパーション 54mg)、をDMF(5ml)に加え室温で15分間攪拌した。さらに7-メトキシ-2-クロロメチルベンゾフラン(250mg)を加え、室温で3
- 25 時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液(15ml)に加え中和した後、蒸留水(20ml)を加え、*n*-ヘキサンを15%含有する酢酸エチル20ml 3回で抽出した。有機層を合せて、蒸留水(10ml)、飽和食塩水(10ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過し、溶媒を減圧下で濃縮乾固し、残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー (溶媒: *n*-ヘキサン/酢

酸エチル=10/1) に供することにより、目的化合物(394mg, 収率83%)を無色油状物質として得た。

I R (液膜法) 3062, 3030, 2944, 1951, 1893, 1810, 1738, 1624, 1603, 1589, 1491, 1452, 1437, 1357, 1330, 1292, 1270, 1245, 1209, 1183, 1139, 1094, 1060, 1029, 977, 938, 855, 818, 775, 750, 735, 702, 632, 617 cm^{-1}

NMR (90MHz CDCl_3)

δ 7.23-7.06(12H, m), 6.79(1H, dd, $J=4.0, 4.8\text{Hz}$), 6.59(1H, s), 4.53(2H, s), 4.15(1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 4.00(3H, s), 3.46(2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 2.34(2H, dt, $J=6.4, 7.9\text{Hz}$)

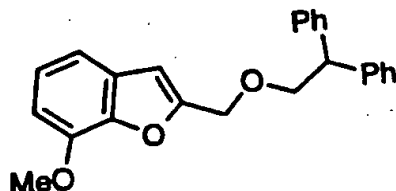
E I -MS m/e 372(M^+)

10

参考例 9 6

2 - ((2, 2-ジフェニルエトキシ) メチル) - 7-メトキシベンゾフラン

15



参考例 9 5 の 3, 3-ジフェニルプロパノールの代わりに、2, 2-ジフェニルエタノール(303mg) を用いて、目的化合物(387mg, 収率85%)を無色油状物質として得た。

I R (液膜法) 3064, 3030, 2906, 1951, 1885, 1812, 1738, 1624, 1603, 1589, 1495, 1452, 1437, 1357, 1330, 1290, 1270, 1243, 1207, 1183, 1139, 1102, 1060, 1046, 975, 938, 853, 818, 775, 737, 702, 630 cm^{-1}

NMR (90MHz CDCl_3)

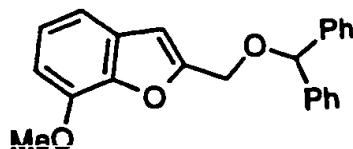
δ 7.25-7.10(12H, m), 6.76(1H, dd, $J=3.8, 5.0\text{Hz}$), 6.56(1H, s), 4.64(2H, d, $J=0.4\text{Hz}$), 4.42-4.24(1H, m), 4.10-4.00(2H, m), 4.03(3H, s)

25

E I -MS m/e 358(M^+)

参考例 9 7

2 - ((ジフェニルメトキシ) メチル) - 7-メトキシベンゾフラン



- 5 参考例 9 5 の 3, 3-ジフェニルプロパノールの代わりに、ベンズヒドロール(281mg) を用いて、目的化合物(280mg, 収率64%)を無色油状物質として得た。

I R (液膜法) 3064, 3030, 2942, 2842, 1891, 1812, 1624, 1589, 1495, 1454, 1437, 1388, 1330, 1288, 1270, 1209, 1183, 1139, 1093, 1060, 1029, 1004, 977, 942, 853, 816, 764, 737, 704, 623, 603 cm^{-1}

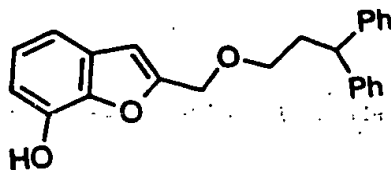
- 10 NMR (90MHz CDCl_3)

δ 7.40-7.11(12H, m), 6.80(1H, q, $J=4.3\text{Hz}$), 6.68(1H, s), 5.54(1H, s), 4.64(2H, d, $J=0.7\text{Hz}$), 4.00(3H, s)

E I -MS m/e 344(M^+)

- 15 参考例 9 8

2-((3, 3-ジフェニルプロピルオキシ) メチル) -7-ヒドロキシベンゾフラン



20

参考例 1 2 と同様の方法によって 2-((3, 3-ジフェニルプロピルオキシ) メチル) -7-メトキシベンゾフラン(394mg) から目的化合物(242mg, 収率64%)を得た。

- 25 m. p. 105-106 $^{\circ}\text{C}$ (n-ヘキサン/酢酸エチルより再結晶)

I R (KBr法) 3234, 2926, 2362, 1607, 1497, 1448, 1386, 1373, 1332, 1286, 1259, 1228, 1147, 1083, 1052, 975, 938, 861, 820, 770, 731, 698 cm^{-1}

NMR (90MHz CDCl_3)

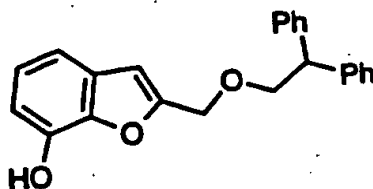
δ 7.24-7.00(13H, m), 6.85(1H, q, $J=4.4\text{Hz}$), 6.60(1H, s), 4.53(2H, d, $J=0.4\text{Hz}$), 4.1

4 (1H, t, J=7.9Hz), 3.47 (2H, t, J=6.4Hz), 2.35 (2H, dt, J=6.4, 7.9Hz)

EI-MS m/e 358 (M⁺)

参考例 99

5 2-((2,2-ジフェニルエトキシ)メチル)-7-ヒドロキシベンゾフラン
ン



10

参考例 12 と同様の方法により、2-((2,2-ジフェニルエトキシ)メチル)-7-メトキシベンゾフラン(345mg) から、目的化合物(115mg, 収率35%)を淡黄色の油状物質として得た。

IR (液膜法) 3280, 3064, 3030, 2868, 1951, 1897, 1808, 1603, 1495, 1450, 1361, 1307,
15 1220, 1189, 1162, 1139, 1081, 940, 859, 820, 739, 702 cm⁻¹

NMR (90MHz CDCl₃)

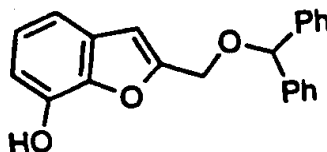
δ 7.23-7.03 (12H, m), 6.80 (1H, q, J=4.3Hz), 6.57 (1H, s), 5.71 (1H, brs), 4.58 (2H, s), 4.30 (1H, m), 4.01 (2H, m)

EI-MS m/e 344 (M⁺)

20

参考例 100

2-((ジフェニルメトキシ)メチル)-7-ヒドロキシベンゾフラン



25

参考例 12 と同様の方法により、2-((ジフェニルメトキシ)メチル)-7-メトキシベンゾフラン(280mg) から、目的化合物(227mg, 収率85%)を淡黄色の油状物質として得た。さらに n-ヘキサン/酢酸エチルから再結晶化を行い無色

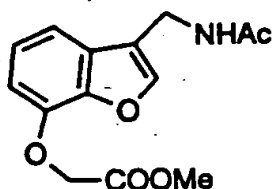
結晶を得た。

m. p. 45-47 °C

E I - MS m/e 330 (M^+)

5 参考例 101

(3 - ((アセチルアミノ) メチル) ベンゾフラン - 7 - イルオキシ) 酢酸メチル



10

7 - アセトキシ - 3 - ((アセチルアミノ) メチル) ベンゾフラン (258mg)、炭酸カリウム (82mg) をメタノール (5ml) に加え、室温で1時間攪拌した。メタノールを減圧除去した後、残渣に DMF (5ml)、ブromo酢酸メチル (0.15ml) を加え、18時間攪拌した。反応溶液を水層 (30ml) に注ぎ酢酸エチル (20ml) で2回抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過後、溶媒を減圧除去し、残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー (溶媒: クロロホルム/メタノール = 95/5) により精製して目的化合物 (227mg, 収率78%) を得た。

20

m. p 139~140 °C (シクロヘキサン/クロロホルムから再結晶)

I R (KBr 法) 3292, 1752, 1738, 1649, 1636, 1545, 1510, 1495, 1460, 1433, 1381, 1365, 1321, 1280, 1224, 1193, 1154, 1106, 1087, 783, 729 cm^{-1}

NMR (90MHz $CDCl_3$)

δ 7.60 (1H, s), 7.59-7.06 (2H, m), 6.80 (1H, dd, $J=6.8, 2.2$ Hz), 4.88 (2H, s), 4.54 (2H, d, $J=5.1$ Hz), 3.81 (3H, s), 2.01 (3H, s)

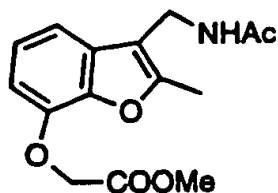
25

E I - MS m/e 277 (M^+)

参考例 102

(3-((アセチルアミノ)メチル)-2-メチルベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸メチル

5



10

参考例 101 と同様の方法により、7-アセトキシ-3-((アセチルアミノ)メチル)-2-メチルベンゾフラン(1.46g) から目的化合物(1.38g 収率85%)を得た。

m. p 179~181 °C (ヘキサン/クロロホルムから再結晶)

I R (K B r 法) 3250, 3080, 3038, 2980, 2960, 2928, 2884, 1750, 1620, 1589, 1549, 1493, 1435, 1379, 1344, 1299, 1263, 1228, 1203, 1183, 1158, 1106, 1093, 1058, 1040, 984, 946, 853, 779, 737, 716, 649, 621, 603 cm^{-1}

15 NMR (90MHz CDCl_3)

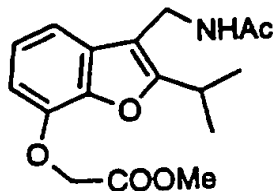
δ 7.15-7.09(2H, m), 6.71(1H, dd, $J=5.3, 3.8\text{Hz}$), 5.70-5.50(1H, brm), 4.86(2H, s), 4.45(2H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 3.80(3H, s), 2.45(3H, s), 1.98(3H, s)

E I-MS m/e 291 (M^+)

20 参考例 103

(3-((アセチルアミノ)メチル)-2-イソプロピルベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸メチル

25



参考例 9 および参考例 101 と同様の方法により、3-アジドメチル-2-イソプロピル-7-メトキシベンゾフラン(882mg) から目的化合物(425mg 収率37%)

)を得た。

m. p 132~133 °C (ヘキサン/クロロホルムから再結晶)

I R (K B r 法) 3314, 2976, 1742, 1642, 1630, 1593, 1531, 1495, 1470, 1446, 1435, 1371, 1288, 1243, 1201, 1085, 1050, 1023, 996, 725 cm^{-1}

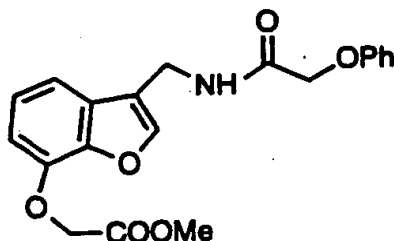
¹H NMR (90MHz CDCl₃)

δ 7.15-7.09 (1H, m), 6.74 (1H, dd, J=5.5, 3.7Hz), 5.67 (1H, brm), 4.90 (2H, s), 4.43 (2H, d, J=5.1Hz), 3.81 (3H, s), 3.27 (1H, m), 1.98 (3H, s), 1.34 (3H, d, J=6.8Hz)

E I - M S m/e 319 (M^+)

実施例 1

(3-((フェノキシアセチルアミノ)メチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸メチル



参考例 101 の 7-アセトキシ-3-(アセチルアミノ)メチルベンゾフラン
の代わりに 7-(フェノキシアセトキシ)-3-(フェノキシアセチルアミノ)
メチルベンゾフラン (269mg) を用いて、目的化合物 (202mg 収率 87%) を得た。

m. p 101~102 °C (ヘキサン/酢酸エチルから再結晶)

I R (K B r 法) 3266, 3106, 1721, 1659, 1630, 1601, 1591, 1545, 1495, 1450, 1433, 13
81, 1365, 1325, 1294, 1270, 1222, 1195, 1178, 1154, 1100, 1096, 1087, 1011, 988, 781, 74
8, 727, 708, 688, 590 cm^{-1}

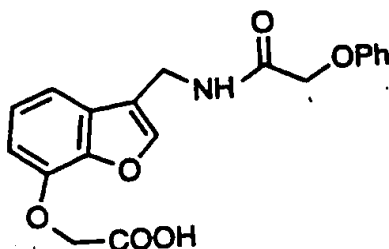
NMR (90MHz CDCl_3)

δ 7.57 (1H, s), 7.30-6.81 (8H, m), 4.87 (2H, s), 4.65 (2H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 4.55 (2H, s),
3.81 (3H, s)

E I -MS m/e 369 (M^+)

実施例 2

(3-((フェノキシアセチルアミノ)メチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸



(3-((フェノキシアセチルアミノ)メチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)

シ) 酢酸メチル(126mg) をメタノール(5ml) に溶かし、1 N水酸化ナトリウム水溶液(0.5ml) を加えて室温で1時間攪拌した。反応溶液に1 N塩酸(1ml) を加えて水層(30ml) に注ぎ酢酸エチル(20ml) で2回抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過後、溶媒を減圧除去し、残渣をシクロヘキサン/酢酸エチルから再結晶して目的化合物(108mg, 収率89%)を得た。

m. p 156~157 °C

I R (K B r 法) 3412, 3386, 2918, 2760, 2546, 1758, 1742, 1626, 1595, 1551, 1493, 1460, 1439, 1373, 1350, 1278, 1226, 1191, 1151, 1106, 1089, 1058, 1017, 953, 793, 783, 760, 725, 706, 690, 634, 605, 590 cm^{-1}

NMR (500MHz CDCl_3)

δ 7.58(1H, s), 7.30-7.24(4H, m), 7.16(1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.01(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 6.88(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 6.84(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 4.91(2H, s), 4.65(2H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 4.56(2H, s), 2.01(3H, s)

15. EI-MS m/e 355 (M^+)

HR-EI-MS 計算値 355.1056 ($\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_6$)

実測値 355.1053 ($\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_6$)

元素分析 計算値 C : 64.23% H : 4.82% N : 3.94%

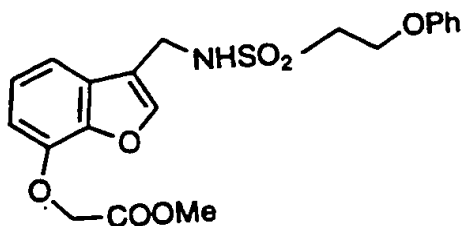
実測値 C : 63.99% H : 4.90% N : 4.00%

20

実施例 3

(3-((2-フェノキシエチル) スルホニルアミノ) メチル) ベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸メチル

25

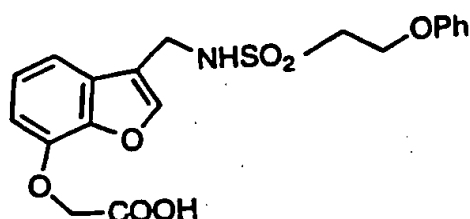


(3-((アセチルアミノ) メチル) ベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸メ

- チル(224mg) をメタノール(4ml) に溶かし、塩化水素(2.94Nメタノール溶液 0.8 ml)を加えて18.5時間還流した。反応溶液を水層(50ml)に注ぎ酢酸エチル(20ml)で2回抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過後、溶媒を減圧除去し、残渣をジクロロメタン(5ml)に溶かした。この溶液にトリエチルアミン(0.23ml)、2-フェノキシエチルスルホニルクロライド(193mg)を加えて室温で1時間攪拌した。反応溶液を水層(50ml)に注ぎ酢酸エチル(20ml)で2回抽出した。有機層を合わせて1N塩酸、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過後、溶媒を減圧除去し、残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム/メタノール=95/5)により精製して目的化合物(85mg, 収率25%)を得た。
- m. p 83 ~84°C (ヘキサン/酢酸エチルから再結晶)
- I R (K B r 法) 3296, 1736, 1601, 1499, 1435, 1394, 1352, 1317, 1296, 1282, 1245, 1187, 1137, 1110, 1081, 1040, 1000, 857, 785, 752, 731, 694, 567 cm^{-1}
- NMR (90MHz CDCl_3)
- δ 7.57(1H, s), 7.30-6.81(8H, m), 4.87(2H, s), 4.65(2H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 4.55(2H, s), 3.81(3H, s)
- E I - M S m/e 419 (M^+)

実施例 4

- 3-((2-フェノキシエチル)スルホニルアミノ)メチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸



- 3-((2-フェノキシエチル)スルホニルアミノ)メチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸メチル(84mg)をメタノール(2.5ml)に溶かし、2N水酸化ナトリウム水溶液(0.2ml)を加えて室温で2時間攪拌した。反応溶液に1N塩

酸(0.5ml)を加えて水層(30ml)に注ぎ酢酸エチル(20ml)で2回抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過後、溶媒を減圧除去し、残渣をシクロヘキサン/酢酸エチルから再結晶して目的化合物(72mg, 収率89%)を得た。

5 m. p 135~136 °C

I R (K B r 法) 3276, 2926, 1736, 1711, 1630, 1601, 1589, 1495, 1475, 1460, 1429, 1398, 1354, 1317, 1267, 1245, 1191, 1156, 1131, 1106, 1062, 959, 783, 752, 729, 690, 542, 505 cm^{-1}

NMR (500MHz DMSO- d_6)

10 δ 7.93(1H, s), 7.76(1H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 7.35-7.28(3H, m), 7.15(1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 6.96(1H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 6.92(2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 6.85(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 4.85(2H, s), 4.32-4.27(4H, m), 3.54(2H, t, $J=6.3\text{Hz}$)

E I-MS m/e 405 (M^+)

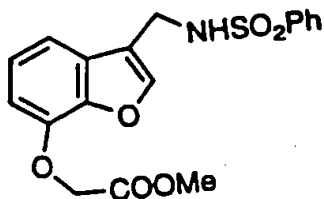
HR-EI-MS 計算値 405.0882 ($\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_7 \text{ S}$)

15 実測値 405.0909 ($\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_7 \text{ S}$)

実施例5

(3-((フェニルスルホニルアミノ)メチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸メチル

20



25 実施例3と同様の方法によって、(3-((フェノキシアセチルアミノ)メチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸メチル(224mg)とベンゼンスルホニルクロライドから目的化合物(119mg, 収率52%)を得た。

m. p 154~155 °C (シクロヘキサン/酢酸エチルから再結晶)

I R (K B r 法) 3264, 3116, 1763, 1630, 1586, 1493, 1448, 1433, 1394, 1363, 1323, 12

94, 1272, 1226, 1189, 1158, 1096, 1067, 951, 748, 717, 683, 632, 580, 559, 518 cm^{-1} N

MR (90MHz CDCl_3)

δ 7.92-6.72 (9H, m), 4.85 (2H, s), 4.27 (2H, brm), 3.80 (3H, s)

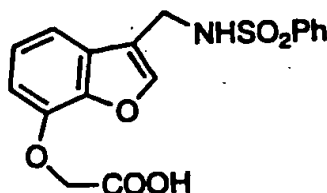
EI-MS m/e 375 (M^+)

5

実施例6

(3-((フェニルスルホニルアミノ)メチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸

10



実施例4と同様の方法により、(3-((フェニルスルホニルアミノ)メチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸メチル(91mg)から目的化合物(73mg 収率83%)を得た。

m. p 229~231 $^{\circ}\text{C}$ (エタノールから再結晶)

IR (KBr法) 3296, 3266, 3116, 2926, 1742, 1709, 1589, 1493, 1448, 1425, 1361, 1321, 1294, 1253, 1199, 1154, 1094, 1052, 957, 855, 785, 746, 721, 683, 667, 632, 580 cm^{-1}

20 -1

NMR (400MHz $\text{DMSO}-d_6$)

δ 13.06 (1H, brm), 8.12 (1H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 7.83-7.54 (6H, m), 7.19 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 7.11 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 6.83 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 4.83 (2H, s), 4.09 (2H, d, $J=7.3\text{Hz}$)

EI-MS m/e 361 (M^+)

25 HR-EI-MS 計算値. 361.0620 ($\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_6\text{S}$)

実測値 361.0640 ($\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_6\text{S}$)

元素分析

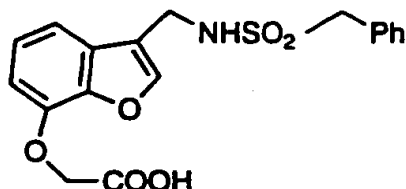
計算値 C : 56.52% H : 4.18% N : 3.88% S : 8.85%

実測値 C : 56.48% H : 4.30% N : 3.97% S : 8.80%

実施例 7

(3-((ベンジルスルホニルアミノ)メチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸

5



10 1 N塩酸(10ml)に(3-アセチルアミノメチルベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸メチル(145mg)を加え、5時間加熱還流した。反応混合液に2 N水酸化ナトリウム水溶液(5ml)を加え中和した後、炭酸カリウム(1.46g)、ベンジルスルホニルクロライド(1.48g)を加え80℃で1昼夜撹拌した。1 N塩酸水溶液を加え中和した後、酢酸エチルで抽出した(3×20ml)。得られた有機層を飽和食塩水で

15 洗浄した後硫酸ナトリウムで乾燥した。固体を濾別後、減圧下溶媒を除去し得られた固体を再結晶(酢酸エチル/n-ヘキサン)で精製し、目的化合物(85mg 収率43%)を得た。

m. p. 191-192 °C

I R (K B r 法) 3248, 1736, 1495, 1429, 1309, 1267, 1125, 1060, 780, 696 cm^{-1}

20 NMR (400MHz CDCl_3)

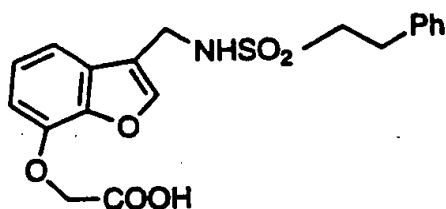
δ (p p m) 13.06(1H, brs), 8.31(1H, s), 7.65(1H, t, J=6.1Hz), 7.35(5H, s), 7.32(1H, d, J=7.8Hz), 7.16(1H, t, J=7.8Hz), 6.86(1H, d, J=7.8Hz), 4.86(2H, s), 4.36(2H, s), 4.20(2H, d, J=5.4Hz)

M a s s (m/e) 375 (M^+)

25

実施例 8

(3-((2-フェニルエチル)スルホニルアミノ)メチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸



5

実施例 3 と同様の方法によって得ることができる (3-((2-フェニルエチル)スルホニルアミノ)メチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸メチル(91mg)から、実施例 4 と同様の方法により目的化合物(73mg, 収率83%)を得た。m. p 159~160 °C (ヘキサン/酢酸エチル/メタノールから再結晶)

10 I R (K B r 法) 3286, 3112, 2918, 1740, 1705, 1626, 1586, 1493, 1458, 1431, 1361, 1315, 1294, 1249, 1191, 1156, 1133, 1110, 1094, 1056, 955, 903, 870, 785, 764, 739, 725, 690, 598 cm^{-1}

NMR (400MHz CDCl_3)

----- δ 7.65(1H, s), 7.39(1H, d, J=7.8Hz), 7.25-7.16(1H, m), 7.08(1H, brt, J=5.4Hz),
15 6.93(2H, d, J=7.3Hz), 6.83(1H, d, J=7.8Hz), 4.82(2H, s), 4.36(2H, d, J=5.4Hz), 3.14-3.10(2H, m), 3.00-2.96(2H, m)

E I - M S m/e 389 (M^+)

元素分析

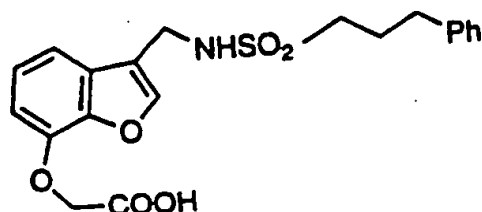
計算値 C : 58.62% H : 4.92% N : 3.94% S : 8.21%

20 実測値 C : 58.50% H : 5.21% N : 3.60% S : 8.19%

実施例 9

(3-((3-フェニルプロピルスルホニルアミノ)メチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸

25



実施例 7 のベンジルスルホニルクロライドの代わりに 3-フェニルプロパンスルホニルクロライドを用いて、(3-(アセチルアミノ)メチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸メチル(401mg) から目的化合物(341mg 収率58%)を得た。

5 m. p. 135-138 °C (ヘキサン/酢酸エチルから再結晶)

I R (K B r 法) 3284, 1746, 1628, 1593, 1495, 1429, 1313, 1265, 1129, 1060, 702 cm^{-1}

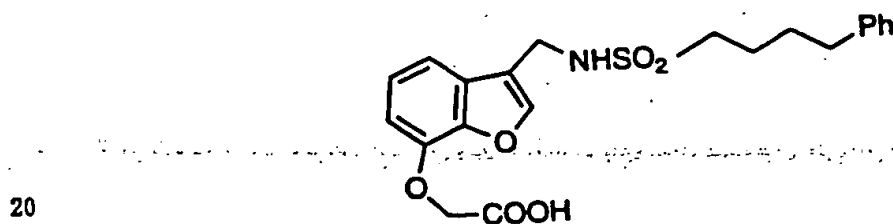
NMR (400MHz CDCl_3)

10 δ (p p m) 13.08 (1H, brs), 7.90 (1H, s), 7.63 (1H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 7.40-7.00 (6H, m), 6.87 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 4.86 (2H, s), 4.23 (1H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 3.00-2.90 (2H, m), 2.56 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 1.90-1.80 (2H, m)

M a s s (m/e) 403 (M^+)

実施例 10

15 (3-(4-フェニルブチルスルホニルアミノ)メチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸



実施例 7 のベンジルスルホニルクロライドの代わりに 4-フェニルブタンスルホニルクロライドを用いて、(3-アセチルアミノメチルベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸メチル(396mg) から目的化合物(425mg 収率71%)を得た。

25 m. p. 153-154 °C (ヘキサン/酢酸エチルから再結晶)

I R (K B r 法) 3274, 1736, 1497, 1429, 1315, 1267, 1139, 1058, 727, 698 cm^{-1}

NMR (400MHz CDCl_3)

δ (ppm) 13.07(1H, brs), 7.90(1H, s), 7.60(1H, t, $J=5.9$ Hz), 7.40-7.10(6H, m), 6.87(1H, d, $J=7.8$ Hz), 4.84(2H, s), 4.24(2H, d, $J=5.9$ Hz), 3.00-2.90(2H, m), 2.50-2.40(2H, m), 1.70-1.50(4H, m)

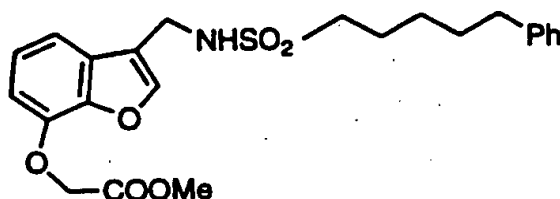
Mass (m/e) 417 (M^+)

5

実施例 11

(3-((5-フェニルペンチルスルホニルアミノ)メチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸メチル

10



メタノール(15ml)中の(3-((アセチルアミノ)メチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸メチル(298mg)にトリフルオロメタンスルホン酸(0.20ml)を加え、一晚加熱還流した。減圧下溶媒を除去した後、水(10ml)、1N水酸化ナトリウム水溶液を加えpHを9に調整し、酢酸エチルで抽出した(3×20ml)。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した後硫酸ナトリウムで乾燥した。固体を濾別後、減圧下溶媒を除去した。得られた油状物をアルゴン置換された反応容器に移し、塩化メチレン(10ml)を加え、室温で攪拌した。そこに、トリエチルアミン(0.40ml)、5-フェニルペンタンスルホニルクロライド(607mg)を加え、室温で5時間攪拌した。水(10ml)を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した(3×10ml)。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した後硫酸ナトリウムで乾燥した。固体を濾別後、減圧下溶媒を除去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し固体(340mg)を得た。得られた固体を再結晶で精製し、目的化合物(301mg 収率63%)を得た。

25

m. p. 84.5-85.5 °C (酢酸エチル/ヘキサンから再結晶)

I R (KBr法) 3254, 1767, 1742, 1495, 1437, 1319, 1284, 1183, 1154, 1135, 1040, 785, 731 cm^{-1}

NMR (400MHz CDCl_3)

δ (ppm) 7.63 (1H, s), 7.40-7.02 (8H, m), 6.90-6.70 (1H, m), 4.85 (2H, s), 4.42 (2H, s), 3.81 (3H, s), 3.05-2.82 (2H, m), 2.70-2.45 (2H, m), 2.00-1.10 (6H, m)

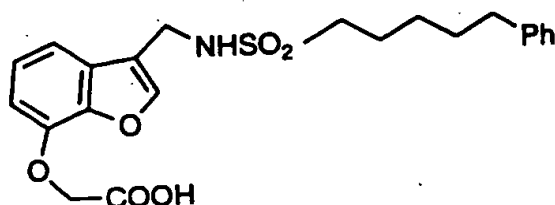
Mass (m/e) 445 (M^+)

5

実施例 12

(3-((5-フェニルペンチルスルホニルアミノ)メチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸

10



実施例 4 と同様と同様の方法により、(3-((5-フェニルペンチルスルホ

15 ニルアミノ)メチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸メチル(199mg)より、

目的化合物(168mg 収率87%)を得た。

m. p. 134-135 °C (酢酸エチル/ヘキサンから再結晶)

I R (KBr 法) 3280, 2924, 1713, 1495, 1429, 1301, 1267, 1135, 1056, 727, 696 cm^{-1}

20 NMR (400MHz CDCl_3)

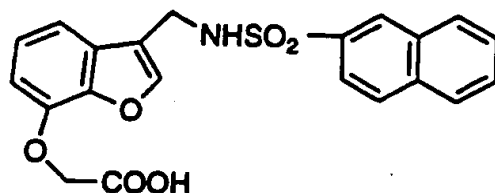
δ (ppm) 13.07 (1H, brs), 7.91 (1H, s), 7.57 (1H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 7.40-7.10 (7H, m), 6.86 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 4.84 (2H, s), 4.24 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 3.00-2.90 (2H, m), 1.70-1.40 (4H, m), 1.30-1.20 (2H, m)

Mass (m/e) 431 (M^+)

25

実施例 13

(3-(2-ナフチルスルホニルアミノ)メチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸



5

実施例3のフェノキシエチルスルホンクロライドの代わりに2-ナフタレンスルホンクロライドを使って得ることができる(3-((2-ナフチルスルホンアミノ)メチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸メチル(180mg)から、実施例4と同様の方法により目的化合物(143mg, 収率82%)を得た。

10 m. p 204~206 °C (ヘキサン/クロロホルム/メタノールから再結晶)

IR (KBr法) 3262, 3114, 1742, 1707, 1628, 1589, 1493, 1435, 1363, 1319, 1253, 1189, 1154, 1131, 1102, 1077, 1056, 957, 866, 785, 743, 727, 661, 547 cm^{-1}

NMR (500MHz DMSO- d_6)

15 δ 8.45(1H, s), 8.21(1H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 8.13-8.02(3H, m), 7.83(1H, dd, $J=8.3, 1.5\text{Hz}$), 7.78(1H, m), 7.72-7.64(2H, m), 7.19(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.07(1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 6.78(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 4.78(2H, s), 4.13(2H, d, $J=5.9\text{Hz}$)

EI-MS m/e 411 (M^+)

HR-EI-MS 計算値 411.0777 ($\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NO}_6\text{S}$)

実測値 411.0795 ($\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NO}_6\text{S}$)

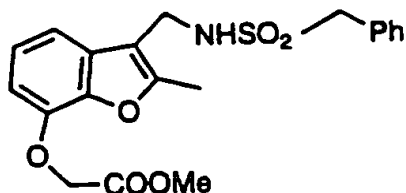
20 元素分析

計算値 C : 61.32% H : 4.17% N : 3.40% S : 7.77%

実測値 C : 61.24% H : 4.23% N : 3.40% S : 7.75%

実施例14

25 (3-((ベンジルスルホンアミノ)メチル)-2-メチルベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸メチル



5

実施例 3 と同様の方法によって (3-((アセチルアミノ)メチル)-2-メチルベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸メチル(488mg) とベンジルスルホニルクロライドから目的化合物(196mg, 収率27%)を得た。

m. p 96 ~98°C (ヘキサン/酢酸エチルから再結晶)

10 I R (K B r 法) 3290, 1717, 1630, 1495, 1450, 1435, 1317, 1272, 1205, 1133, 1104, 1056, 1007, 961, 853, 781, 745, 729, 696, 607, 592, 542, 524 cm^{-1}

NMR (90MHz CDCl_3)

δ 7.37-6.72(8H, m), 4.86(2H, s), 4.22-4.17(4H, m), 3.80(3H, s), 2.43(3H, s)

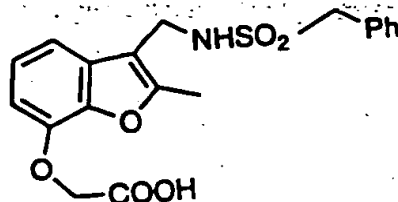
E I - M S m/e 403 (M^+)

15

実施例 15

(3-((ベンジルスルホニルアミノ)メチル)-2-メチルベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸

20



25 実施例 4 と同様の方法により、(3-((ベンジルスルホニルアミノ)メチル)-2-メチルベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸メチル(195mg) から目的化合物(175mg 収率93%)を得た。

m. p 181~183 °C (シクロヘキサン/酢酸エチルから再結晶)

I R (K B r 法) 3250, 2928, 1738, 1715, 1638, 1630, 1593, 1495, 1433, 1367, 1342, 1319, 1267, 1209, 1162, 1129, 1112, 1050, 965, 936, 781, 733, 698, 600, 547 cm^{-1}

NMR (400MHz CDCl_3)

δ 7.55-7.26 (4H, m), 7.23 (1H, dd, $J=7.3, 1.5\text{Hz}$), 7.18 (1H, dd, $J=7.8, 0.9\text{Hz}$), 7.11 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 6.74 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 5.51 (1H, t, $J=5.3\text{Hz}$), 4.81 (2H, s), 4.17 (2H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 4.13 (2H, s), 2.43 (3H, s)

5 EI-MS m/e 389 (M^+)

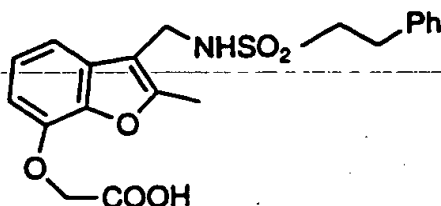
元素分析

計算値 C : 58.62% H : 4.92% N : 3.60% S : 8.21%

実測値 C : 58.45% H : 4.82% N : 3.63% S : 8.22%

10 実施例 16

(3-((2-フェニルエチル)スルホニルアミノ)メチル)-2-メチル
ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸



15

実施例3のフェノキシエチルスルホニルクロライドの代わりに2-フェニルエ
ンスルホニルクロライド使って得ることができる(3-((2-フェニルエチ
20 ル)スルホニルアミノ)メチル)-2-メチルベンゾフラン-7-イルオキシ)
酢酸メチル(137mg)から、実施例4と同様の方法により目的化合物(121mg, 収率9
1%)を得た。

m. p 149~150 $^{\circ}\text{C}$ (ヘキサン/酢酸エチルから再結晶)

IR (KBr法) 3246, 3064, 2926, 1752, 1711, 1630, 1589, 1493, 1435, 1367, 1342, 13
25 11, 1288, 1251, 1212, 1180, 1127, 1108, 1044, 967, 926, 783, 731, 698, 596, 520 cm^{-1}

NMR (400MHz CDCl_3)

δ 7.28-7.19 (4H, m), 7.15 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 6.94 (2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 6.77 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 4.90 (2H, s), 4.32 (1H, m), 4.28 (2H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 3.15, 2.97 (each 1H, ABq, $J=8.8\text{Hz}$), 3.13, 3.00 (each 1H, ABq, $J=4.9\text{Hz}$), 2.44 (3H, s)

EI-MS m/e 403 (M^+)

HR-EI-MS 計算値 403.1090 ($C_{20}H_{21}NO_6$ S)

実測値 403.1086 ($C_{20}H_{21}NO_6$ S)

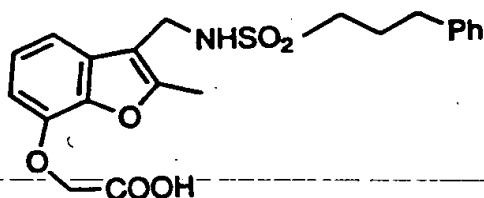
元素分析

5 計算値 C : 59.56% H : 5.25% N : 3.47% S : 7.93%

実測値 C : 59.38% H : 5.47% N : 3.47% S : 7.87%

実施例 17

10 (3-((3-フェニルプロピル)スルホニルアミノ)メチル)-2-メチル
 ルベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸



15

実施例 3 のフェノキシエチルスルホニルクロライドの代わりに 3-フェニルプロ
 ビルスルホニルクロライド使って得ることができる (3-((3-フェニルプロ
 ロピル)スルホニルアミノ)メチル)-2-メチルベンゾフラン-7-イルオキ
 シ)酢酸メチル(197mg) から、実施例 4 と同様の方法により目的化合物(176mg,

20 収率92%)を得た。

m. p 121~122 °C (シクロヘキサン/クロロホルムから再結晶)

I R (KBr 法) 3268, 2924, 1750, 1630, 1493, 1460, 1427, 1344, 1317, 1288, 1259, 12
 41, 1212, 1135, 1110, 1054, 735, 702 cm^{-1}

NMR (400MHz $CDCl_3$)

25 δ 7.29-7.11 (5H, m), 7.04 (2H, d, $J=6.8$ Hz), 6.75 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 4.88 (2H, s), 4.
 54-4.52 (1H, m), 4.28 (2H, d, $J=5.4$ Hz), 2.87-2.83 (2H, m), 2.57 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 2.42 (
 3H, s), 2.17-1.98 (2H, m)

EI-MS m/e 417 (M^+)

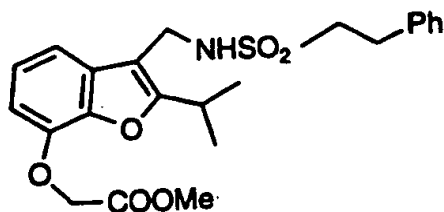
元素分析

計算値 C : 60.44% H : 5.55% N : 3.36% S : 7.66%

実測値 C : 60.10% H : 5.63% N : 3.39% S : 7.67%

実施例 18

(3-((2-フェニルエチル)スルホニルアミノ)メチル)-2-イソ
5 プロピルベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸メチル



10

実施例 3 と同様の方法により、(3-((アセチルアミノ)メチル)-2-イ
ソプロピルベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸(260mg)から目的化合物(217mg
収率60%)を得た。

m. p 103~104 °C (ヘキサン/酢酸エチルから再結晶)

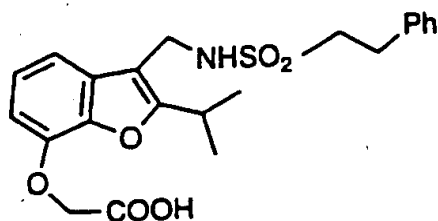
16 I R (K B r 法) 3250, 2974, 1725, 1626, 1510, 1493, 1475, 1458, 1431, 1375, 1342, 13
13, 1282, 1212, 1141, 1129, 1093, 1048, 1017, 975, 777, 743, 727, 700, 600, 518 cm^{-1}
NMR (400MHz CDCl_3)

δ 7.28-6.73 (8H, m), 4.80 (2H, s), 4.29 (3H, m), 3.80 (3H, s), 3.32-2.93 (4H, m), 1.3
3 (6H, d, J=6.8Hz)

20 E I - M S m/e 445 (M^+)

実施例 19

(3-((2-フェニルエチル)スルホニルアミノ)メチル)-2-イソ
25 プロピルベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸



実施例4と同様の方法により、(3-((2-フェニルエチル)スルホニル
アミノ)メチル)-2-イソプロピルベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸メチ
ル(214mg)から目的化合物(171mg 収率83%)を得た。

m. p 133~135 °C (ヘキサン/クロロホルムから再結晶)

5 I R (K B r 法) 3274, 2978, 2936, 1756, 1626, 1493, 1468, 1458, 1429, 1342, 1311, 12
92, 1259, 1216, 1154, 1137, 1100, 1050, 971, 928, 777, 729, 700, 600, 522 cm^{-1}

NMR (400MHz CD_3OD)

δ 7.34(1H, dd, $J=7.8, 1.0\text{Hz}$), 7.20-7.10(4H, m), 6.83(1H, dd, $J=7.8, 1.0\text{Hz}$), 6.7
5-6.73(2H, dd, $J=8.3, 1.3\text{Hz}$), 4.87(2H, s), 4.33(2H, s), 3.38-3.33(1H, m), 2.98-2.93

10 (2H, m), 2.89-2.80(2H, m), 1.34(6H, d, $J=6.8\text{Hz}$)

E I - M S m/e 431 (M^+)

HR-EI-MS 計算値 431.1403 ($\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_6 \text{ S}$)

実測値 431.1387 ($\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_6 \text{ S}$)

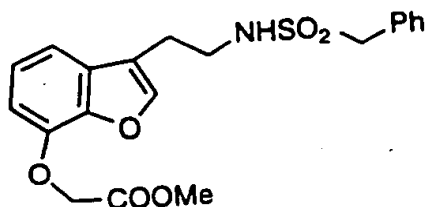
元素分析

15 計算値 C : 61.26% H : 5.84% N : 3.25% S : 7.41%

実測値 C : 61.15% H : 5.79% N : 3.37% S : 7.27%

実施例20

(3-(2-(ベンジルスルホニルアミノ)エチル)ベンゾフラン-7-イル
20 オキシ)酢酸メチル



25

(3-(2-アジドエチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸メチル(638m
g)をTHF-メタノール(1:4 10ml)に溶かし、5% Pd/C(95mg)を加えて水
素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。反応溶液をセライト濾過して、濾液を濃縮
した。残渣をTHF(8ml)に溶かし、トリエチルアミン(2.61ml)、ベンジルスル

ホニルクロライド(885mg)を加えて室温で1.5時間攪拌した。反応溶液を水層(50 ml)に注ぎ、酢酸エチル(20ml)で2回抽出した。有機層を合わせて1N塩酸、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過後、溶媒を減圧除去し、残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー(溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=3/2)により精製して目的化合物(320mg, 収率34%)を得た。

I R (液膜法) 3302, 3036, 2956, 1750, 1628, 1589, 1493, 1458, 1437, 1377, 1359, 1328, 1205, 1152, 1129, 1083, 1048, 924, 785, 733, 700, 605 cm^{-1}

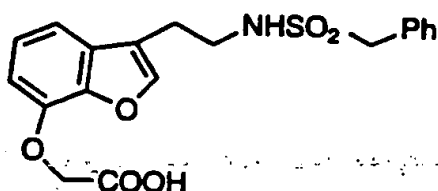
NMR (90MHz CDCl_3)

δ 7.42(1H, s), 7.30-7.12(7H, m), 6.79(1H, dd, $J=5.1, 3.8\text{Hz}$), 4.87(2H, s), 4.21(2H, s), 3.80(3H, s), 3.18(2H, m), 2.84(2H, m)

E I -MS m/e 403 (M^+)

実施例 2 1

(3-(2-(ベンジルスルホニルアミノ)エチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸



20

実施例 4 と同様の方法により、(3-(2-(ベンジルスルホニルアミノ)エチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸メチル(153mg)から目的化合物(110mg 収率74%)を得た。

m. p 132~134 $^{\circ}\text{C}$ (エタノールから再結晶)

I R (KBr法) 3256, 1738, 1719, 1628, 1589, 1493, 1458, 1431, 1359, 1319, 1265, 1205, 1154, 1125, 1081, 785, 733, 698, 605, 545 cm^{-1}

NMR (400MHz CDCl_3)

δ 7.43(1H, brs), 7.31(5H, brs), 7.11(2H, m), 6.78(1H, brm), 5.48(1H, brm), 4.79(2H, brs), 4.20(2H, s), 3.21(2H, dd, $J=12.7, 6.4\text{Hz}$), 2.82(2H, brt, $J=6.8\text{Hz}$)

EL-MS m/e 389 (M⁺)

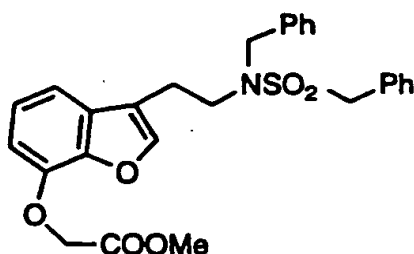
HR-EI-MS 計算値 389.0933 (C₁₉H₁₉NO₆ S)

実測値 389.0914 (C₁₉H₁₉NO₆ S)

5 実施例 2 2

(3-(2-(ベンジルスルホニル-N-ベンジル-アミノ)エチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸メチル

10



15 (3-(2-(ベンジルスルホニルアミノ)エチル)ベンゾフラン-7-イル
オキシ)酢酸メチル(143mg)をDMF(3ml)に溶かし、炭酸カリウム(49mg)、ベ
ンジルブロマイド(0.13ml)を加えて室温で27時間、さらに50℃で14.5時間攪拌し
た。反応溶液を水層(50ml)に注ぎ、酢酸エチル(20ml)で2回抽出した。有機層を
合わせて1N塩酸、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナト
リウムを濾過後、溶媒を減圧除去し、残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマト
20 グラフィー(溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=2/1-1/1)により精製して目的化合
物(100mg, 収率57%)を得た。

IR (液膜法) 3034, 2932, 1763, 1736, 1628, 1589, 1508, 1495, 1458, 1437, 1363, 1340,
1296, 1220, 1183, 1151, 1127, 1093, 940, 785, 735, 700 cm⁻¹

NMR (90MHz CDCl₃)

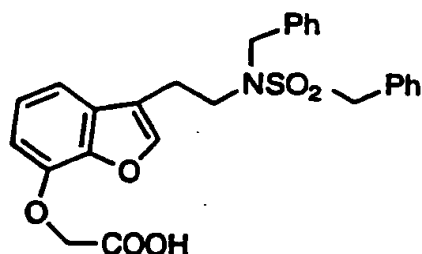
25 δ 7.42-6.68(14H, m), 4.84(2H, s), 4.25(2H, s), 4.19(2H, s), 3.79(3H, s), 3.32-3.
15(2H, m), 2.70-2.52(2H, m)

実施例 2 3

(3-(2-(ベンジルスルホニル-N-ベンジル-アミノ)エチル)ベンゾ

フラン-7-イルオキシ) 酢酸

5



実施例4と同様の方法により、(3-(2-(ベンジルスルホニル-N-ベン
ジル-アミノ)エチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸メチル(130mg)か
ら目的化合物(103mg 収率82%)を得た。

m. p 155~157 °C (ヘキサン/酢酸エチルから再結晶)

I R (K B r 法) 3130, 3064, 3034, 2954, 2924, 2868, 2788, 1740, 1707, 1628, 1584, 14
93, 1456, 1435, 1425, 1408, 1357, 1330, 1296, 1257, 1230, 1197, 1147, 1135, 1122, 1093,
1065, 996, 957, 940, 920, 882, 806785, 737, 702, 603, 542 cm^{-1}

15 NMR (400MHz CDCl_3)

δ 7.37-7.30(10H, m), 7.06(1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 6.87(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 6.74(1H, d, $J=8.$
4Hz), 4.77(2H, s), 4.25(2H, s), 4.18(2H, s), 3.23(2H, m), 2.60(2H, m)

E I -MS m/e 479 (M^+)

HR-EI-MS 計算値 479.1403 ($\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}_6$)

20 実測値 479.1425 ($\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}_6$)

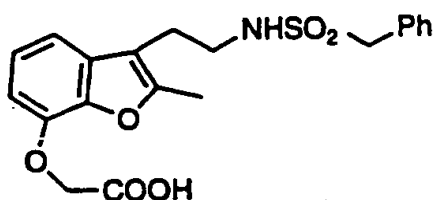
元素分析

計算値 C : 65.14% H : 5.26% N : 2.92% S : 6.67%

実測値 C : 64.85% H : 5.31% N : 3.11% S : 6.73%

25 実施例24

(3-(2-(ベンジルスルホニルアミノ)エチル)-2-メチルベンゾフラ
ン-7-イルオキシ)酢酸



5

実施例 20 と同様の方法により (3 - (2 - アジドエチル) - 2 - メチルベンゾフラン - 7 - イルオキシ) 酢酸メチルから得られる (3 - (2 - (ベンジルスルホニルアミノ) エチル) - 2 - メチルベンゾフラン - 7 - イルオキシ) 酢酸メチル (125mg) から、実施例 4 と同様の方法で目的化合物 (104mg 収率 86%) を得た。

10 m. p 130~132 °C (クロロホルムから再結晶)

I R (K B r 法) 3244, 3034, 2980, 2042, 1723, 1638, 1628, 1495, 1448, 1323, 1272, 1199, 1172, 1154, 1131, 1112, 1075, 791, 739, 729, 69645 cm^{-1}

NMR (400MHz CD_3OD)

δ 7.34-7.31 (5H, m), 7.10-7.04 (2H, m), 6.75 (1H, dd, $J=6.8, 3.4\text{Hz}$), 4.84 (2H, s), 4.

15 25 (2H, s), 3.09 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.76 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.38 (3H, s)

E I - M S m/e 403 (M^+)

HR-EI-MS 計算値. 403.1090 ($\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_6$)

実測値 403.1096 ($\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_6$)

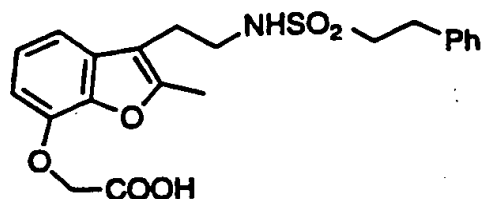
元素分析

20 計算値 C : 59.57% H : 5.25% N : 3.47% S : 7.93%

実測値 C : 59.21% H : 5.26% N : 3.57% S : 7.61%

実施例 25

(3 - (2 - (2 - フェニルエチルスルホニルアミノ) エチル) - 2 - メチル
25 ベンゾフラン - 7 - イルオキシ) 酢酸



5

実施例 20 と同様の方法により (3- (2-アジドエチル) -2-メチルベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸メチルから得られる (3- (2- (2-フェニルスルホニルアミノ) エチル) -2-メチルベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸メチル (156mg) から、実施例 4 と同様の方法で目的化合物 (130mg 収率 86%) を得た。

10

m. p 88 ~ 90°C (シクロヘキサン/クロロホルムから再結晶)

I R (KBr 法) 3570, 3286, 2926, 1744, 1709, 1638, 1626, 1591, 1493, 1433, 1315, 1263, 1205, 1152, 1131, 1114, 1075, 779, 733, 700 cm^{-1}

NMR (400MHz CDCl_3)

15 δ 7.24-7.05 (7H, m), 6.72 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 4.86 (2H, s), 4.13 (1H, m), 3.27-3.19 (4H, m), 3.02 (2H, m), 2.80 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.41 (3H, s)

E I - M S m/e 417 (M^+)

HR-EI-MS 計算値. 417.1246 ($\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_6$)

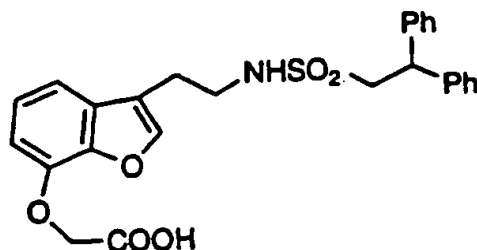
実測値. 417.1227 ($\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_6$)

20

実施例 26

(3- (2- ((2, 2-ジフェニルエチル) スルホニルアミノ) エチル) ベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸

25



実施例20と同様の方法により (3-(2-アジドエチル) ベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸メチルから得られる (3-(2-((2,2-ジフェニルエチル) スルホニルアミノ) エチル) ベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸メチル (225mg) から、実施例4と同様の方法にて目的化合物 (153mg, 収率70%) を得た。

5 m. p 134 ~ 136 °C (ヘキサン/クロロホルムから再結晶)

I R (K B r 法) 3328, 3030, 2924, 1742, 1628, 1586, 1493, 1454, 1423, 1357, 1323, 1267, 1187, 1137, 1094, 785, 737, 706 cm^{-1}

NMR (300MHz CDCl_3)

δ 7.32 (1H, s), 7.23-7.06 (12H, m), 6.83 (1H, dd, $J=7.8, 0.8\text{Hz}$),

10 4.93 (2H, s), 4.55 (1H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 3.74 (2H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 3.37 (1H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 2.94 (2H, q, $J=6.6\text{Hz}$), 2.61 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$)

E I -MS m/e 479 (M^+)

元素分析

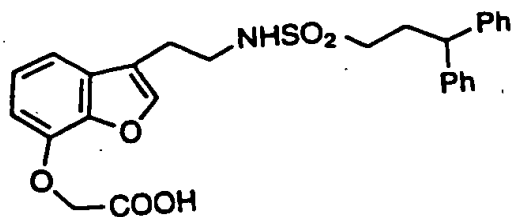
----- 計算値 ----- C : 65.12% H : 5.26% N : 2.92% S : 6.69%

15 実測値 C : 64.55% H : 5.26% N : 3.21% S : 6.55%

実施例27

(3-(2-((3,3-ジフェニルプロピル) スルホニルアミノ) エチル) ベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸

20



25

実施例20と同様の方法により (3-(2-アジドエチル) ベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸メチルから得られる (3-(2-((3,3-ジフェニルプロピル) スルホニルアミノ) エチル) ベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸メチル (210mg) から、実施例4と同様の方法で目的化合物 (172mg, 収率84%) を得た。

m. p 95 ~ 97 °C (ヘキサン/クロロホルムから再結晶)

I R (K B r 法) 3280, 3062, 3030, 2930, 1738, 1628, 1586, 1493, 1454, 1425, 1359, 1319, 1263, 1207, 1185, 1149, 1091, 785, 748, 704, 542 cm^{-1}

NMR (300MHz CDCl_3)

δ 7.38 (1H, s), 7.32-7.12 (12H, m), 6.80 (1H, dd, $J=6.8, 2.3\text{Hz}$), 4.88 (2H, s), 4.41 (1H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.93 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 3.34 (2H, q, $J=6.5\text{Hz}$), 2.94-2.86 (4H, m), 2.51-2.43 (2H, m)

E I - M S m/e 493 (M^+)

元素分析

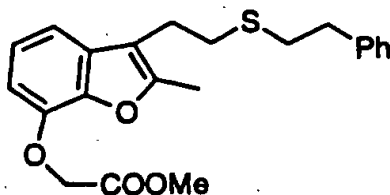
計算値 C : 65.70% H : 5.51% N : 2.84% S : 6.50%

10 実測値 C : 65.56% H : 5.53% N : 2.70% S : 6.50%

実施例 28

(3 - (2 - (2 - フェニルエチルチオ) エチル) - 2 - メチルベンゾフラン - 7 - イルオキシ) 酢酸メチル

15



20 2 - フェニルエタンチオール (0.42ml) を DMF (5ml) に溶かし、この溶液に水素化ナトリウム (60% 132mg) を加えて室温で 40 分間撹拌した。この反応溶液に 3 - (2 - プロモエチル) - 2 - メチルベンゾフラン - 7 - イルオキシ酢酸メチル (900mg) の DMF 溶液 (8ml) を滴下して 30 分間撹拌した。反応溶液に酢酸 (0.5ml) を加えて水層 (100ml) に注ぎ、酢酸エチル (30ml) で 2 回抽出した。有機層を合
25 わせて、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過後、溶媒を減圧除去し、残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー (溶媒: シクロヘキサン/酢酸エチル = 3/1) により精製して目的化合物 (1.03g, 収率 98%) を得た。

I R (液膜法) 3030, 2954, 2922, 1763, 1742, 1626, 1591, 1508, 1491, 1437, 1290, 1203, 1

100, 731, 698 cm^{-1}

NMR (90MHz CDCl_3)

δ 7.28-7.05 (7H, m), 6.69 (1H, dd, $J=5.3, 3.8\text{Hz}$), 4.87 (2H, s), 3.80 (3H, s), 3.02-2.

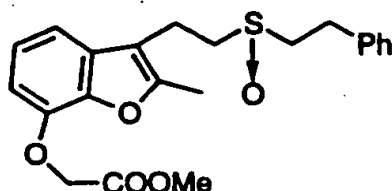
77 (6H, m), 2.41 (3H, s)

5 EI-MS m/e 384 (M^+)

実施例 29

(3-(2-(2-フェニルエチルスルフィニル)エチル)-2-メチルベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸メチル

10



15 (3-(2-(2-フェニルエチルチオ)エチル)-2-メチルベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸メチル(340mg)をメタノール(15ml)に溶かし-10℃に冷却した。この溶液にNBS(190mg)を5分かけて加え、-10℃で30分撹拌した。反応溶液を水層(100ml)に注ぎ酢酸エチル(30ml)で2回抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過
20 後、溶媒を減圧除去し、残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー(溶媒:ジクロロメタン/酢酸エチル=1/2)により精製して目的化合物(225mg, 収率64%)を得た。

m. p 77~78℃(シクロヘキサン/酢酸エチルから再結晶)

IR (KBr法) 2922, 1734, 1632, 1589, 1495, 1450, 1437, 1383, 1371, 1303, 1267, 12

25 14, 1180, 1156, 1093, 1065, 1044, 1025, 1009, 971, 864, 791, 766, 725, 706, 694 cm^{-1}

NMR (90MHz CDCl_3)

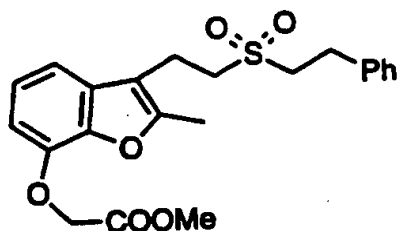
δ 7.45-6.64 (8H, m), 4.87 (2H, s), 3.81 (3H, s), 3.24-2.79 (8H, m) 2.45 (3H, s)

CI-MS m/e 401 ($M+H$)⁺

実施例 30

(3-(2-(2-フェニルエチルスルホニル)エチル)-2-メチルベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸メチル

5



- 10 (3-(2-(2-フェニルエチルチオ)エチル)-2-メチルベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸メチル(248mg)をジクロロメタン(7ml)に溶かし、0℃に冷却した。この溶液にm-クロロ過安息香酸(350mg)を加えて0℃で30分攪拌した。反応溶液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて水層(50ml)に注ぎ酢酸エチル(20ml)で2回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過後、溶媒を減圧除去し、残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー(溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=3/2)により精製して目的化合物(248mg, 収率88%)を得た。
- 15 m. p 91 ~92℃ (ヘキサン/酢酸エチルから再結晶)

I R (K B r 法) 1750, 1719, 1702, 1630, 1591, 1510, 1493, 1450, 1315, 1292, 1276, 1253, 1226, 1210, 1125, 1100, 779, 725, 694, 613, 528, 511 cm^{-1}

20

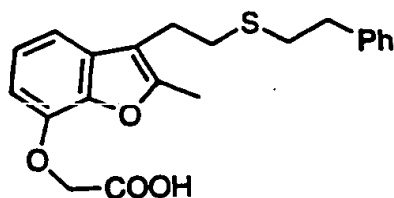
NMR (90MHz CDCl_3)

δ 7.31-6.63(8H, m), 4.86(2H, s), 3.81(3H, s), 3.15-3.11(8H, m) 2.42(3H, s)

E I -MS m/e 416 (M^+)

25 実施例 31

(3-(2-(2-フェニルエチルチオ)エチル)-2-メチルベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸



5

実施例 4 と同様の方法により、(3-(2-(2-フェニルエチルチオ)エチル)-2-メチルベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸メチル(166mg) から目的化合物(141mg 収率88%)を得た。

m. p 97 ~98℃ (シクロヘキサン/酢酸エチルから再結晶)

10 I R (K B r 法) 3030, 2930, 1719, 1707, 1636, 1624, 1589, 1288, 1265, 1234, 1201, 1174, 1110, 777, 729, 696 cm^{-1}

NMR (500MHz CDCl_3)

δ 7.31-7.08(7H, m), 6.75-6.70(1H, m), 4.92(2H, s), 2.88-2.75(8H, m), 2.40(3H, s

15 E I - M S m/e 370 (M^+)

HR-EI-MS 計算値 370.1239 ($\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{S}$)

実測値 370.1220 ($\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{S}$)

元素分析

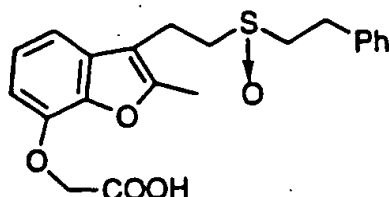
計算値 C : 68.11% H : 5.99% S : 8.63%

20 実測値 C : 67.68% H : 5.92% S : 8.65%

実施例 3 2

(3-(2-(2-フェニルエチルスルフィニル)エチル)-2-メチルベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸

25



実施例 4 と同様の方法により、(3-(2-(2-フェニルエチルスルフィニル)エチル)-2-メチルベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸メチル(220mg) から目的化合物(188mg 収率89%)を得た。

m. p 139~141 °C (ヘキサン/酢酸エチルから再結晶)

5 I R (K B r 法) 3054, 2922, 2856, 2498, 1734, 1628, 1591, 1495, 1446, 1288, 1261, 1197, 1093, 996, 963, 934, 874, 777, 727, 706 cm^{-1}

NMR (400MHz CDCl_3)

δ 7.31-7.17(5H, m), 7.04-7.00(2H, m), 6.74-6.70(1H, m), 4.88(2H, s), 3.15-3.01(6H, m), 2.92-2.84(2H, m), 2.36(3H, s)

10 F A B - M S m/e 387 (M+H) +

HR-FAB-MS 計算値. 387.1308 ($\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{O}_5$ S)

実測値 387.1287 ($\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{O}_5$ S)

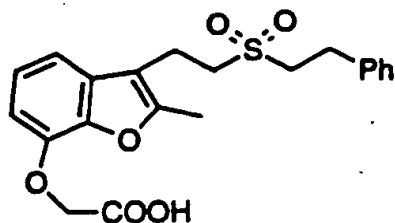
元素分析

計算値 C : 65.29% H : 5.74% S : 8.28%

15 実測値 C : 65.12% H : 5.74% S : 8.27%

実施例 3 3

(3-(2-(2-フェニルエチルスルホニル)エチル)-2-メチルベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸



25

(3-(2-(2-フェニルエチルスルホニル)エチル)-2-メチルベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸メチル(260mg) から、実施例 4 と同様の方法により目的化合物(204mg, 収率81%)を得た。

m. p 155~156 °C (イソプロピルアルコールから再結晶)

I R (K B r 法) 3270, 1760, 1731, 1628, 1593, 1493, 1452, 1431, 1417, 1336, 1313, 1284, 1272, 1251, 1212, 1172, 1137, 1116, 1096, 777, 729, 694, 615, 528, 511, 485 cm^{-1}

NMR (500MHz DMSO- d_6)

δ 7.31-7.09(7H, m), 6.78(1H, dd, $J=6.9, 2.4\text{Hz}$), 4.82(2H, s), 3.32-3.34(4H, m), 3.06-2.96(4H, m), 2.41(3H, s)

5 06-2.96(4H, m), 2.41(3H, s)

E I - M S m/e 402 (M^+)

HR-EI-MS 計算値 402.1137 ($\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_6$ S)

実測値 402.1141 ($\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_6$ S)

元素分析

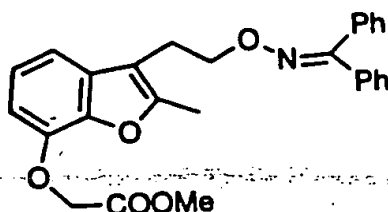
10 計算値 C : 62.69% H : 5.51% S : 7.95%

実測値 C : 62.34% H : 5.49% S : 7.99%

実施例 3 4

(3-(2-(ジフェニルメチレンアミノオキシ)エチル)-2-メチルベン

15 ソフラン-7-イルオキシ) 酢酸メチル



20

水素化ナトリウム(60% 30mg)をDMF(1ml)に懸濁させ、この溶液にベンゾ
フェノンオキシム(157mg)のDMF(2ml)溶液を滴下して室温で1時間攪拌した。
この溶液に(3-(2-ブロモエチル)-2-メチルベンゾフラン-7-イルオ
キシ)酢酸メチル(201mg)のDMF溶液(3ml)を滴下して、30分室温で攪拌した。
25 反応溶液に酢酸を加えて水層(50ml)に注ぎ酢酸エチル(20ml)で2回抽出した。有
機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウ
ムを濾過後、溶媒を減圧除去し、残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラ
フィー(溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=5/1)により精製して目的化合物(177mg,
収率65%)を得た。

I R (液膜法) 2956, 2926, 2876, 1756, 1622, 1589, 1493, 1446, 1398, 1379, 1350, 1336, 1290, 1274, 1228, 1203, 1170, 1118, 1091, 1071, 1052, 1029, 980, 955, 915, 899, 791, 774, 748, 733, 696, 663, 652, 600 cm^{-1}

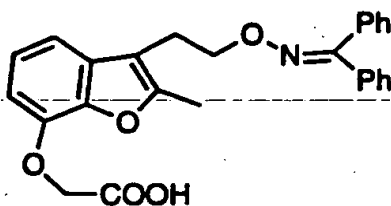
NMR (90MHz CDCl_3)

5 δ 7.50-7.02 (11H, m), 6.67 (1H, dd, $J=5.3, 3.7\text{Hz}$), 4.87 (2H, m), 4.7 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 8.80 (3H, s), 2.99 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.28 (3H, s)

E I -MS m/e 443 (M^+)

実施例 3 5

10 (3 - (2 - (ジフェニルメチレンアミノオキシ) エチル) - 2 - メチルベンゾフラン - 7 - イルオキシ) 酢酸



15

実施例 4 と同様の方法により、(3 - (2 - (ジフェニルメチレンアミノオキシ) エチル) - 2 - メチルベンゾフラン - 7 - イルオキシ) 酢酸メチル (200mg) から目的化合物 (159mg, 収率82%) を得た。

20 m. p 151~152 $^{\circ}\text{C}$ (ヘキサン/酢酸エチルから再結晶)

I R (K B r 法) 3060, 2954, 2936, 2886, 1736, 1711, 1622, 1589, 1493, 1448, 1431, 1365, 1330, 1284, 1245, 1205, 1178, 1116, 1065, 984, 953, 938, 917, 779, 729, 700, 692, 650 cm^{-1}

NMR (400MHz CDCl_3)

25 δ 7.45-7.24 (10H, m), 7.08 (1H, dd, $J=8.2, 1.5\text{Hz}$), 7.04 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 6.70 (1H, dd, $J=7.8, 1.0\text{Hz}$), 4.89 (2H, s), 4.36 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 2.99 (1H, t, $J=6.3\text{Hz}$)

E I -MS m/e 429 (M^+)

HR-EI-MS 計算値. 429.1576 ($\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{NO}_5$)

実測値 429.1590 ($\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{NO}_5$)

元素分析

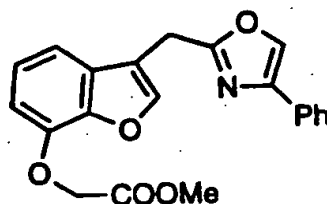
計算値 C : 72.72% H : 5.40% N : 3.26%

実測値 C : 72.60% H : 5.41% N : 3.38%

5 実施例 3 6

(3 - ((4 - フェニルオキサゾール - 2 - イル) メチル) ベンゾフラン - 7 - イルオキシ) 酢酸メチル

10



参考例 1 7 と同様の方法によって 7 - ヒドロキシ - 3 - ((4 - フェニルオキサゾール - 2 - イル) - メチル) - ベンゾフラン (242mg) から目的化合物 (250mg, 収

15 率 83%) を得た。

m. p 95 ~ 96°C (ヘキサン / 酢酸エチル から再結晶)

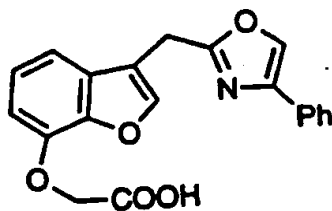
IR (KBr 法) 1729, 1626, 1586, 1562, 1491, 1450, 1435, 1404, 1379, 1309, 1282, 1257, 1195, 1162, 1137, 1114, 1081, 1067, 1011, 959, 942, 864, 818, 777, 770, 731, 704 cm

-1

20 NMR (90MHz CDCl₃) δ 7.83 (1H, s), 7.78-6.64 (9H, m), 4.88 (2H, s), 4.22 (2H, d, J=1.0Hz), 3.80 (3H, s)EI-MS m/e 363 (M⁺)

実施例 3 7

25 (3 - ((4 - フェニルオキサゾール - 2 - イル) メチル) ベンゾフラン - 7 - イルオキシ) 酢酸



5

実施例4と同様の方法により (3-((4-フェニルオキサゾール-2-イル
)メチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸メチル(243mg)から目的化合物(
209mg, 収率90%)を得た。

m. p 165~167 °C (ヘキサン/酢酸エチルから再結晶)

10 I R (K B r 法) 3118, 2968, 2932, 1765, 1734, 1626, 1591, 1557, 1493, 1450, 1435, 13
77, 1365, 1292, 1214, 1195, 1181, 1149, 1118, 1087, 1077, 953, 797, 772, 745, 731, 694, 6
13 cm^{-1}

NMR (400MHz CDCl_3)

15 δ 7.84(1H, s), 7.71(2H, dd, $J=8.3, 1.0\text{Hz}$), 7.67(1H, s), 7.40(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 7.
31(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.22(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.14(1H, $J=7.8\text{Hz}$), 6.80(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 4.
83(2H, s), 4.23(2H, s)

E I -MS m/e 349 (M^+)

HR-EI-MS 計算値. 349.0950 ($\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{NO}_5$)

実測値 349.0968 ($\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{NO}_5$)

20 元素分析

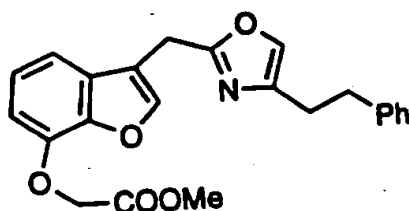
計算値 C : 68.77% H : 4.33% N : 4.01%

実測値 C : 68.69% H : 4.53% N : 4.09%

実施例 3 8

(3-((4-(2-フェニルエチル)オキサゾール-2-イル)メチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸

5



7-メトキシ-3-((4-(2-フェニルエチル)オキサゾール-2-イル)メチル)ベンゾフランから参考例 1 2 および参考例 1 7 と同様の方法により得られる (3-((4-(2-フェニルエチル)オキサゾール-2-イル)メチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸メチル (86mg) を用いて、実施例 4 と同様の方法により目的化合物 (56mg, 収率 68%) を得た。

m.p. 124~125 °C (ヘキサン/酢酸エチルから再結晶)

15 I R (K B r 法) 3116, 2936, 2920, 1746, 1601, 1562, 1504, 1437, 1425, 1377, 1363, 1278, 1209, 1193, 1180, 1154, 1100, 787, 754, 733, 72302, 642 cm^{-1}

NMR (400MHz CDCl_3)

δ 7.55 (1H, s), 7.27-7.10 (8H, m), 6.82 (1H, dd, $J=7.3, 1.0\text{Hz}$), 4.88 (2H, s), 4.14 (2H, s), 2.94-2.90 (2H, m), 2.83-2.79 (2H, m)

20 E I-MS m/e 377 (M^+)

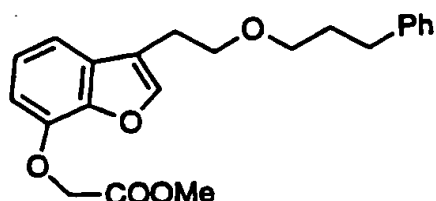
元素分析

計算値 C : 70.02% H : 5.07% N : 3.71%

実測値 C : 69.76% H : 5.11% N : 3.77%

25 実施例 3 9

(3-(2-(3-フェニルプロピルオキシ)エチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸メチル



5

参考例 17 と同様の方法により、3-(2-(3-フェニルプロピルオキシ)エチル)-7-ヒドロキシベンゾフラン(106mg) から目的化合物(123mg, 収率93%)を得た。

I R (液膜法) 3064, 3030, 2950, 2864, 2802, 1763, 1628, 1591, 1495, 1437, 1361, 1294,
10 1181, 1151, 1093, 926, 845, 785, 733, 700 cm^{-1}

NMR (90MHz CDCl_3)

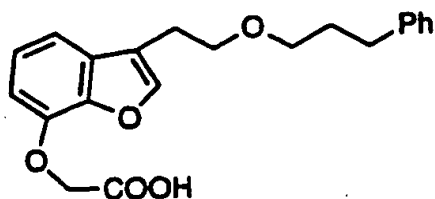
δ 7.50 (1H, s), 7.27-7.03 (7H, m), 6.77 (1H, dd, $J=7.0, 2.0\text{Hz}$), 4.87 (2H, s), 3.79 (3H, s), 3.69 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 3.46 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 2.92 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.76-2.59 (2H, m), 1.98-1.81 (2H, m)

15 E I-MS m/e 368 (M^+)

実施例 40

(3-(2-(3-フェニルプロピルオキシ)エチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸

20



25 実施例 4 と同様の方法により、(3-(2-(3-フェニルプロピルオキシ)エチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸メチル(122mg) から目的化合物(95mg, 収率81%)を得た。

m. p 70 ~71°C (ヘキサン/酢酸エチルから再結晶)

I R (KBr 法) 3030, 2944, 2876, 2804, 1740, 1715, 1626, 1582, 1493, 1456, 1423, 13

63, 1319, 1288, 1261, 1214, 1187, 1151, 1120, 1098, 1062, 938, 911, 787, 743, 716, 692 cm^{-1}

NMR (400MHz CDCl_3)

δ 7.63 (1H, s), 7.41-7.26 (7H, m), 6.93 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 5.04 (2H), 3.83 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.60 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 3.07 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 80 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.07-2.00 (2H, m)

EI-MS m/e 354 (M^+)

HR-EI-MS 計算値 354.1467 ($\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_5$)

実測値 354.1479 ($\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_5$)

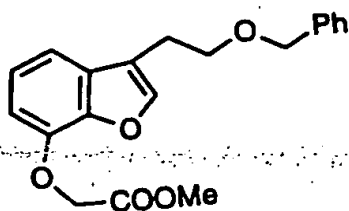
10 元素分析

計算値 C : 71.17% H : 6.26%

実測値 C : 70.95% H : 6.18%

実施例 4-1

15 (3 - (2 - ベンジルオキシエチル) ベンゾフラン - 7 - イルオキシ) 酢酸メチル



20

参考例 90 の 1 - プロモ - 3 - フェニル - プロパン の代わりにベンジルブロマイドを用いて同様の方法で得られる 3 - (2 - ベンジルオキシエチル) - 7 - ヒドロキシベンゾフラン (145mg) から、参考例 17 と同様の方法により目的化合物 (176mg, 収率 96%) を得た。

IR (液膜法) 2862, 1763, 1589, 1493, 1437, 1363, 1294, 1214, 1151, 1093, 733, 698 cm^{-1}

NMR (90MHz CDCl_3)

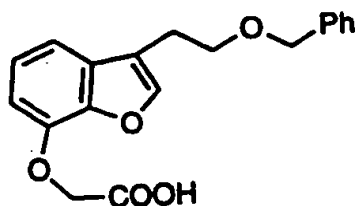
δ 7.49 (1H, s), 7.32-7.11 (7H, m), 6.77 (1H, dd, $J=6.6, 2.4\text{Hz}$), 4.88 (2H, s), 4.55 (2

H, s), 3.82-3.70 (2H, m), 3.80 (3H, s), 2.97 (2H, dd, J=7.0, 5.9Hz)

EI-MS m/e 340 (M^+)

実施例 4 2

5 (3-(2-ベンジルオキシエチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸



10

実施例 4 と同様の方法により、(3-(2-ベンジルオキシエチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸メチル(175mg) から目的化合物(128mg, 収率76%)を得た。

m. p 91 ~ 92°C (ヘキサン/酢酸エチルから再結晶)

15 IR (KBr 法) 1742, 1711, 1584, 1491, 1423, 1363, 1315, 1267, 1193, 1149, 1120, 1093, 1067, 938, 737 cm^{-1}

NMR (400MHz, CDCl_3)

δ 7.49 (1H, s), 7.36-7.27 (5H, m), 7.21 (1H, dd, J=7.8, 1.0Hz), 7.13 (1H, t, J=7.8Hz), 6.79 (1H, d, J=7.3Hz), 4.90 (2H, s), 4.55 (2H, s), 3.77 (2H, t, J=6.9Hz), 2.97 (2H, t, J=6.9Hz)

20

EI-MS m/e 326 (M^+)

HR-EI-MS 計算値. 326.1154 ($\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_5$)

実測値 326.1123 ($\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_5$)

元素分析

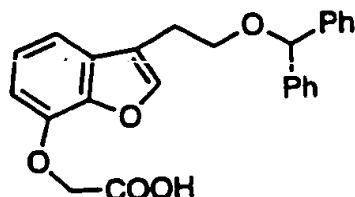
25 計算値 C : 69.93% H : 5.56%

実測値 C : 69.82% H : 5.54%

実施例 4 3

(3-(2-(ジフェニルメトキシ)エチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)

) 酢酸



5

3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 7 - テトラヒドロピラニルオキシベンゾフラン
ンから参考例 90、参考例 17 と同様の方法により得られる。(3 - (2 - (ジフ
エニルメトキシ) エチル) ベンゾフラン - 7 - イルオキシ) 酢酸メチル(145mg)
10 から、実施例 4 と同様の方法により目的化合物(104mg, 収率74%)を得た。
m. p 121~122 °C (ヘキサン/酢酸エチルから再結晶)

I R (K B r 法) 3062, 2926, 2876, 1740, 1717, 1591, 1493, 1458, 1437, 1367, 1296, 12
51, 1220, 1197, 1187, 1151, 1096, 1062, 944, 783, 758, 739, 706 cm^{-1}

NMR (400MHz CDCl_3)

15 δ 7.49(1H, s), 7.32-7.20(10H, m), 7.16(1H, dd, $J=7.7, 0.8\text{Hz}$), 7.10(1H, t, $J=7.7\text{Hz}$),
6.79(1H, dd, $J=7.7, 0.7\text{Hz}$), 5.38(1H, s), 4.91(2H, s), 3.75(2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.00(2
H, t, $J=6.6\text{Hz}$)

E I - M S m/e 402 (M^+)

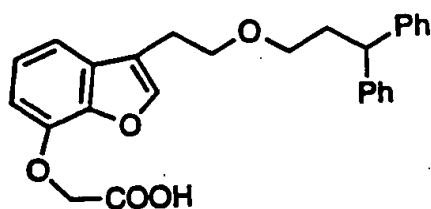
元素分析

20 計算値 C : 74.61% H : 5.51%

実測値 C : 74.55% H : 5.48%

実施例 4 4

(3 - (2 - (3, 3 - ジフェニルプロピルオキシ) エチル) ベンゾフラン -
25 7 - イルオキシ) 酢酸



5

3-(2-(2-ヒドロキシエチル)-7-テトラヒドロピラニルオキシベンゾフェランから参考例90、参考例17と同様の方法により得られる(3-(2-(3、3-ジフェニルプロピルオキシ)エチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸メチル(122mg)から、実施例4と同様の方法により目的化合物(71mg, 収率60%)

10 を得た。

m. p 74 ~76°C (シクロヘキサン/酢酸エチルから再結晶)

I R (K B r 法) 3024, 2940, 2922, 2868, 1742, 1713, 1580, 1493, 1288, 1261, 1207, 1187, 1152, 1120, 1096, 1064, 938, 789, 750, 741, 698, 559 cm^{-1}

NMR (400MHz CDCl_3)

15 δ 7.46(1H, s), 7.26-7.12(12H, m), 6.79(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 4.90(2H, s), 4.06(1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 3.62(2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.37(2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.89(2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.30(2H, q, $J=7.7\text{Hz}$)

E I -MS m/e 430 (M^+)

元素分析

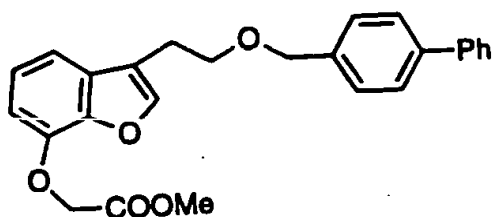
20 計算値 C : 75.33% H : 6.09%

実測値 C : 75.28% H : 6.05%

実施例 4 5

(3-(2-(4-フェニルベンジルオキシ)エチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸メチル

25



5

参考例 4 5 と同様の方法によって、3-(2-(4-フェニルベンジルオキシ)エチル)-7-メトキシベンゾフラン(455mg) から目的化合物(519mg, 収率95%)を得た。

I R (液膜法) 3032, 2956, 2862, 1767, 1628, 1591, 1491, 1437, 1363, 1294, 1218, 1183,
10 1151, 1096, 1009, 845, 826, 783, 766, 737, 700 cm^{-1}

NMR (90MHz CDCl_3)

δ 7.67-6.72 (13H, m), 4.87 (2H, s), 4.58 (2H, s), 3.80 (3H, s), 3.97 (2H, m), 2.98 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$)

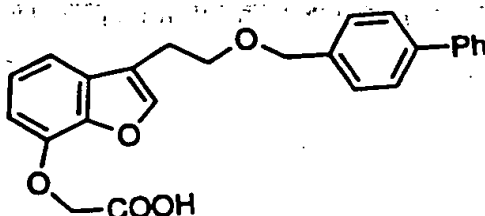
E I - M S m/e 416 (M^+)

15

実施例 4 6

(3-(2-(4-フェニルベンジルオキシ)エチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸

20



25

実施例 4 と同様の方法により、(3-(2-(4-フェニルベンジルオキシ)エチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸メチル(505mg) から目的化合物(435mg 収率89%)を得た。

m. p 114~116 $^{\circ}\text{C}$ (ヘキサン/酢酸エチルから再結晶)

I R (K B r 法) 2912, 2864, 1742, 1711, 1686, 1626, 1584, 1562, 1510, 1491, 1460, 1423, 1363, 1315, 1288, 1265, 1191, 1149, 1120, 1106, 1093, 1067, 938, 824, 787, 758, 737,

696, 538 cm^{-1}

NMR (400MHz CDCl_3)

δ 7.59–7.32 (10H, m), 7.21 (1H, dd, $J=7.8, 1.0\text{Hz}$), 7.13 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 6.79 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 4.90 (2H, s), 4.59 (2H, s), 3.80 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.98 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$)

5 EI-MS m/e 402 (M^+)

HR-EI-MS 計算値. 402.1467 ($\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{O}_5$)

実測値 402.1476 ($\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{O}_5$)

元素分析

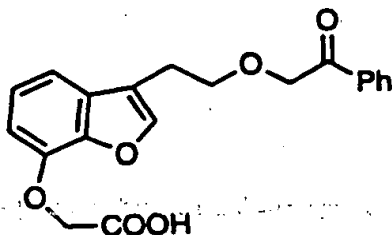
計算値 C : 74.61% H : 5.51%

10 実測値 C : 74.63% H : 5.52%

実施例 47

(3-(2-(2-オキソ-2-フェニルエトキシ)エチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸

15



20

3-(2-(2-オキソ-2-フェニルエトキシ)エチル)-7-ヒドロキシベンゾフランから参考例17と同様の方法により得られる(3-(2-(2-オキソ-2-フェニルエトキシ)エチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸メチル(130mg)より、実施例4と同様の方法により目的化合物(100mg 収率80%)を得た。

25

m. p 124~126 $^{\circ}\text{C}$ (ヘキサン/酢酸エチルから再結晶)

IR (KBr法) 2918, 1886, 1742, 1698, 1628, 1582, 1491, 1454, 1425, 1315, 1292, 1267, 1195, 1145, 1093, 1050, 980, 787, 752, 739, 687, 576 cm^{-1}

NMR (400MHz CDCl_3)

δ 7.89 (2H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.58 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.56 (1H, s), 7.44 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$),
7.23 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.13 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 6.80 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 4.91 (2H, s), 4.77 (2H, s), 3.88 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.03 (1H, t, $J=6.8\text{Hz}$)

E I - M S m/e 354 (M^+)

5 HR-EI-MS 計算値 354.1103 ($C_{20}H_{18}O_6$)

実測値 354.1097 ($C_{20}H_{18}O_6$)

元素分析

計算値 C : 67.79% H : 5.12%

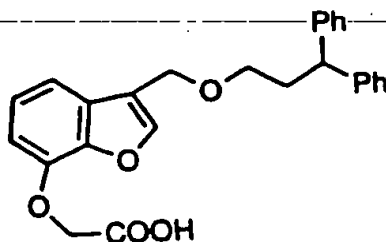
実測値 C : 67.64% H : 5.11%

10

実施例 4 8

(3-((3,3-ジフェニルプロピルオキシ)メチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸

15



20

3-((3,3-ジフェニルプロピルオキシ)メチル)-7-メトキシベンゾフランから参考例 4 5 と同様の方法により得られる (3-((3,3-ジフェニルプロピルオキシ)メチル)-ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸メチル (537mg) から、実施例 4 と同様の方法により目的化合物 (465mg 収率 89%) を得た。
m. p 147~149 °C (ヘキサン/酢酸エチルから再結晶)

25 I R (K B r 法) 3028, 2942, 2878, 1748, 1717, 1628, 1593, 1493, 1450, 1431, 1359, 1294, 1257, 1236, 1203, 1156, 1096, 1073, 957, 785, 774, 748, 731 cm^{-1}

NMR (400MHz CDCl_3)

δ 7.51 (1H, s), 7.31-7.13 (12H, m), 6.82 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 4.91 (2H, s), 4.55 (2H, s), 4.10 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 3.43 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 2.33 (2H, dt, $J=7.8, 6.4\text{Hz}$)

E I - M S m/e 416 (M^+)

HR-EI-MS 計算値 416.1624 ($C_{26}H_{24}O_5$)

実測値 416.1647 ($C_{26}H_{24}O_5$)

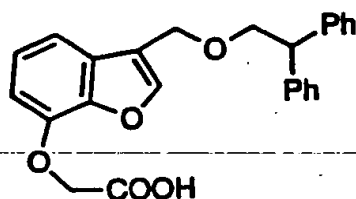
元素分析

5 計算値 C : 74.98% H : 5.81%

実測値 C : 74.89% H : 5.83%

実施例 4 9

10 (3-((2,2-ジフェニルエトキシ)メチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸



15

参考例 6 8 の 3、3-ジフェニルプロパノールの代わりに 2、2-ジフェニルエタノールを用いて、参考例 6 8 および参考例 4 5 と同様の方法により得られる (3-((2,2-ジフェニルエトキシ)メチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸メチル(153mg) から、実施例 4 と同様の方法により目的化合物(118mg,

20 収率80%)を得た。

m. p 160~162 °C (ヘキサン/酢酸エチルから再結晶)

I R (K B r 法) 3118, 3058, 3032, 2898, 2868, 2796, 1742, 1719, 1630, 1599, 1493, 1452, 1435, 1357, 1290, 1259, 1238, 1203, 1185, 1151, 1120, 1098, 1081, 1019, 955, 905, 847, 832, 783, 766, 754, 739, 700, 592 cm^{-1}

25 NMR (400MHz $CDCl_3$)

δ 7.47(1H, s), 7.28-7.18(10H, m), 7.09-7.01(2H, m), 6.78(1H, dd, $J=7.3, 1.0$ Hz), 4.88(2H, s), 4.65(2H, s), 4.31(1H, t, $J=7.3$ Hz), 4.01(2H, d, $J=7.3$ Hz), 2.33(2H, dt, $J=7.8, 6.4$ Hz)

E I - M S m/e 402 (M^+)

HR-EI-MS 計算値. 402.1467 ($C_{25}H_{22}O_5$)

実測値 402.1441 ($C_{25}H_{22}O_5$)

元素分析

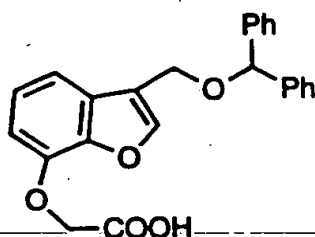
計算値 C : 74.61% H : 5.51%

5 実測値 C : 74.41% H : 5.53%

実施例 50

(3-((ジフェニルメトキシ)メチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸

10



15

参考例 68 の 3、3-ジフェニルプロパノールの代わりにジフェニルメタノールを用いて、参考例 68 および参考例 45 と同様の方法により得られる (3-((ジフェニルメトキシ)メチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸メチル (270mg) から、実施例 4 と同様の方法により目的化合物 (216mg, 収率 83%) を得た。

20 m. p 153~155 °C (ヘキサン/酢酸エチルから再結晶)

I R (K B r 法) 3062, 3032, 2920, 2872, 1746, 1628, 1589, 1493, 1454, 1433, 1354, 1332, 1284, 1255, 1197, 1151, 1091, 1075, 1031, 1006, 901, 801, 777, 743, 731, 702, 652 cm^{-1}

NMR (400MHz $CDCl_3$)

25 δ 7.57 (1H, s), 7.37-7.24 (11H, m), 7.15 (1H, t, $J=7.8Hz$), 6.82 (1H, d, $J=7.8Hz$), 5.48 (1H, s), 4.91 (2H, s), 4.65 (2H, s)

E I -MS m/e 388 (M^+)

HR-EI-MS 計算値. 388.1311 ($C_{24}H_{20}O_5$)

実測値 388.1300 ($C_{24}H_{20}O_5$)

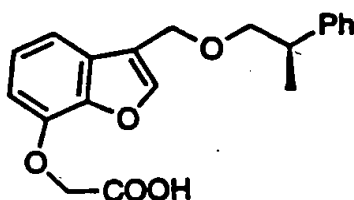
元素分析

計算値 C : 74.21% H : 5.19%

実測値 C : 74.03% H : 5.19%

実施例 5 1

- 5 (R) - (3 - ((2 - フェニルプロピルオキシ) メチル) ベンゾフラン - 7 - イルオキシ) 酢酸



10

参考例 6 8 の 3、3 - ジフェニルプロパノールの代わりに (R) - 2 - フェニルプロパノールを用いて、参考例 6 8 および参考例 4 5 と同様の方法により得られる (R) - (3 - ((2 - フェニルプロピルオキシ) メチル) ベンゾフラン - 7 - イルオキシ) 酢酸メチル (330mg) から、実施例 4 と同様の方法により目的化合物 (275mg, 収率 87%) を得た。

- 15

$$[\alpha]_D^{25} : -8.82 (c=1.065 \text{ CHCl}_3)$$

m. p 125 ~ 127 °C (ヘキサン / 酢酸エチルから再結晶)

- IR (KBr 法) 3124, 3066, 3032, 2968, 2902, 2872, 2798, 2698, 2586, 1744, 1717, 1628, 1589, 1493, 1454, 1431, 1361, 1294, 1255, 1201, 1187, 1152, 1085, 1004, 957, 897, 830, 785, 766, 739, 702, 565 cm^{-1}

- 20

NMR (400MHz CDCl_3)

δ 7.52 (1H, s), 7.31-7.09 (7H, m), 6.80 (1H, dd, $J=7.8, 1.0\text{Hz}$), 4.91 (2H, s), 4.61 (2H, s), 3.62 (1H, dd, $J=9.3, 6.8\text{Hz}$), 3.54 (1H, dd, $J=9\text{Hz}$), 3.05 (1H, m), 1.28 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$)

25

EI-MS m/e 340 (M^+)HR-EI-MS 計算値 340.1311 ($\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_5$)実測値 340.1292 ($\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_5$)

元素分析

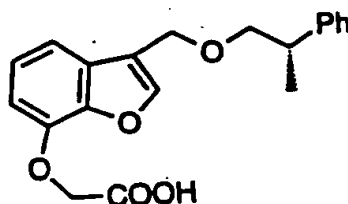
計算値 C : 70.57% H : 5.92%

実測値 C : 70.43% H : 5.95%

実施例 5 2

- 5 (S) - (3 - ((2 - フェニルプロピルオキシ) メチル) ベンゾフラン - 7 - イルオキシ) 酢酸

10



参考例 6 8 の 3、3 - ジフェニルプロパノールの代わりに (S) - 2 - フェニルプロパノールを用いて、参考例 6 8 および参考例 4 5 と同様の方法により得られる (S) - (3 - ((2 - フェニルプロピルオキシ) メチル) ベンゾフラン -

- 15 7 - イルオキシ) 酢酸メチル (317mg) から、実施例 4 と同様の方法により目的化合物 (280mg, 収率 92%) を得た。

$[\alpha]_D +8.36$ ($c=1.080$ CHCl_3)

m. p $124 \sim 126^\circ\text{C}$ (ヘキサン / 酢酸エチルから再結晶)

- 20 I R (K B r 法) 3032, 2968, 2902, 1746, 1719, 1628, 1589, 1493, 1454, 1431, 1361, 1294, 1255, 1203, 1187, 1154, 1083, 785, 766, 739, 704 cm^{-1}

NMR (400MHz CDCl_3)

δ 7.52 (1H, s), 7.31-7.09 (7H, m), 6.80 (1H, dd, $J=7.8, 1.0\text{Hz}$), 4.91 (2H, s), 4.61 (2H, s), 3.62 (1H, dd, $J=9.3, 6.8\text{Hz}$), 3.54 (1H, dd, $J=9\text{Hz}$), 3.05 (1H, m), 1.28 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$)

- 25 E I - M S m/e 340 (M^+)

HR-EI-Ms 計算値 340.1311 ($\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_5$)

実測値 340.1326 ($\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_5$)

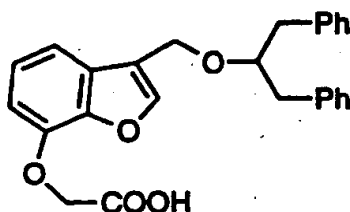
元素分析

計算値 C : 70.57% H : 5.92%

実測値 C : 70.37% H : 5.90%

実施例 5 3

(3-((1-ベンジル-2-フェニルエトキシ)メチル)ベンゾフラン-7-
5 -イルオキシ)酢酸



10

参考例 6 8 の 3、3-ジフェニルプロパノールの代わりに 1、3-ジフェニル-
2-プロパノールを用いて、参考例 6 8 および参考例 4 5 と同様の方法により
得られる (3-((1-ベンジル-2-フェニルエトキシ)メチル)ベンゾフラ
15 ン-7-イルオキシ)酢酸メチル(288mg) から、実施例 4 と同様の方法により目
的化合物(247mg, 収率89%)を得た。

m. p 107~109 °C (ヘキサン/酢酸エチルから再結晶)

I R (K B r 法) 3110, 3062, 3028, 2914, 2856, 2792, 2576, 1740, 1715, 1630, 1599, 14
95, 1454, 1435, 1363, 1348, 1321, 1292, 1263, 1238, 1222, 1203, 1187, 1151, 1102, 1079,
20 1056, 1031, 1013, 961, 878, 853, 835, 783, 754, 735, 702, 501 cm^{-1}

NMR (400MHz CDCl_3)

δ 7.29-7.18(11H, m), 7.02(1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 6.81(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 6.76(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 4.89(2H, s), 4.38(2H, s), 3.89(1H, quint, $J=6\text{Hz}$), 2.85-2.84(4H, m)

E I - M S m/e 416 (M^+)

25 HR-EI-MS 計算値 416.1624 ($\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{O}_5$)

実測値 416.1629 ($\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{O}_5$)

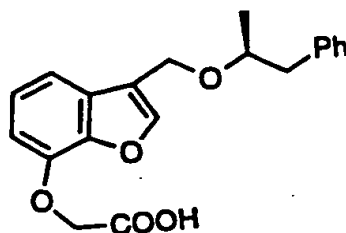
元素分析

計算値 C : 74.98% H : 5.81%

実測値 C : 74.71% H : 5.79%

実施例 5 4

(S) - (3 - ((1 - メチル - 2 - フェニルエトキシ) メチル) ベンゾフラン - 7 - イルオキシ) 酢酸



参考例 6 8 の 3、3 - ジフェニルプロパノールの代わりに (S) - 3 - フェニル - 2 - プロパノールを用いて、参考例 6 8 および参考例 4 5 と同様の方法により得られる (S) - (3 - ((1 - メチル - 2 - フェニルエトキシ) メチル) ベンゾフラン - 7 - イルオキシ) 酢酸メチル (112mg) から、実施例 4 と同様の方法

により目的化合物 (83mg, 収率 77%) を得た。

$[\alpha]_D +31.92$ (c=0.570 CHCl_3)

m. p $92 \sim 93^\circ\text{C}$ (ヘキサン / 酢酸エチルから再結晶)

I R (K B r 法) 3030, 2974, 2926, 2868, 2802, 1740, 1713, 1628, 1586, 1493, 1456, 1423, 1375, 1359, 1323, 1290, 1265, 1189, 1154, 1131, 1087, 1058, 957, 922, 785, 733, 700

cm^{-1}

NMR (400MHz CDCl_3)

δ 7.47 (1H, s), 7.29-7.07 (7H, m), 6.80 (1H, dd, $J=5.3, 2.7\text{Hz}$), 4.91 (2H, s), 4.68 (1H, dd, $J=13.7, 5.9\text{Hz}$), 4.54 (1H, dd, $J=13.7, 1.0\text{Hz}$), 3.84-3.76 (1H, m), 2.92 (1H, dd, $J=13.7, 6.8\text{Hz}$), 2.71 (1H, dd, $J=13.7, 5.9\text{Hz}$), 1.28 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$)

E I - M S m/e 340 (M^+)

HR-EI-MS 計算値 340.1311 ($\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_5$)

実測値 340.1312 ($\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_5$)

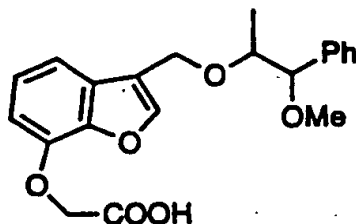
元素分析

計算値 C : 70.57% H : 5.92%

実測値 C : 70.43% H : 5.95%

実施例 5 5

(3 - ((1 - メチル - 2 - メトキシ - 2 - フェニルエトキシ) メチル) ベン
5 ソフラン - 7 - イルオキシ) 酢酸



10

参考例 6 8 の 3、3 - ジフェニルプロパノールの代わりに (S) - 1 - フェニ
ル - 1 - メトキシ - 2 - プロパノールを用いて、参考例 6 8 および参考例 4 5 と
同様の方法により得られる (3 - ((1 - メチル - 2 - メトキシ - 2 - フェニル
15 エトキシ) メチル) ベンソフラン - 7 - イルオキシ) 酢酸メチル (130mg) から、
実施例 4 と同様の方法により目的化合物 (78mg, 収率 62%) を得た。

m. p 104~106 (ヘキサン/酢酸エチルから再結晶)

I R (K B r 法) 2986, 2930, 2878, 1740, 1715, 1630, 1586, 1493, 1456, 1427, 1377, 13
59, 1288, 1263, 1199, 1187, 1152, 1091, 953, 787, 731, 702 cm^{-1}

20 NMR (400MHz CDCl_3)

δ 7.40 (1H, s), 7.35-7.25 (5H, m), 7.07 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 6.98 (1Hd, $J=7.8, 1.0\text{Hz}$),
6.78 (1H, dd, $J=7.8, 1.0\text{Hz}$), 4.89 (2H, s), 4.59, 4.42 (each 1H, ABq, $J=12.2\text{Hz}$), 4.09 (1H,
d, $J=5.8\text{Hz}$), 3.70-3.64 (1H, m), 3.26 (3H, s), 1.24 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$)

E I - M S m/e 370 (M^+)

25 HR-EI-MS 計算値. 370.1416 ($\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{O}_6$)

実測値 370.1421 ($\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{O}_6$)

元素分析

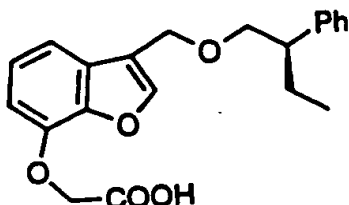
計算値 C : 68.10% H : 5.99%

実測値 C : 67.97% H : 5.96%

実施例 5 6

(R) - (3 - ((2 - フェニルブトキシ) メチル) ベンゾフラン - 7 - イル
オキシ) 酢酸

5



- 10 参考例 6 8 の 3、3 - ジフェニルプロパノールの代わりに (R) - 2 - フェニル - 1 - ブタノールを用いて、参考例 6 8 および参考例 4 5 と同様の方法により得られる (R) - (3 - ((2 - フェニルブトキシ) メチル) ベンゾフラン - 7 - イルオキシ) 酢酸メチル (320mg) から、実施例 4 と同様の方法により目的化合物 (275mg, 収率 89%) を得た。

15 $[\alpha]_D -16.63$ ($c=1.190$ CHCl_3)

m. p $133 \sim 135$ (ヘキサン / 酢酸エチルから再結晶)

I R (K B r 法) 3126, 3030, 2962, 2904, 1746, 1719, 1628, 1589, 1510, 1493, 1454, 1431, 1359, 1292, 1255, 1203, 1187, 1154, 1083, 78533, 700 cm^{-1}

NMR (400MHz, CDCl_3)

- 20 δ 7.50 (1H, s), 7.30-7.10 (7H, m), 6.80 (1H, dd, $J=5.8, 3.4\text{Hz}$), 4.91 (2H, s), 4.59 (2H, brs), 3.63 (1H, dd, $J=6.8, 1.0\text{Hz}$), 2.81-2.74 (1H), 1.88-1.79 (1H, m), 1.61-1.52 (1H, m), 0.79 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$)

E I - M S m/e 354 (M^+)

HR-EI-MS 計算値. 354.1467 ($\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_5$)

- 25 実測値 354.1489 ($\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_5$)

元素分析

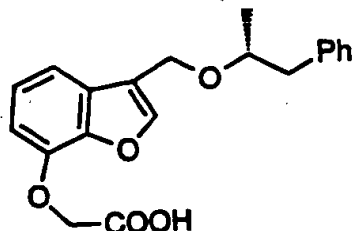
計算値 C : 71.17% H : 6.26%

実測値 C : 70.86% H : 6.16%

実施例 5 7

(R) - (3 - ((1 - メチル - 2 - フェニルエトキシ) メチル) ベンゾフラン - 7 - イルオキシ) 酢酸

5



10 参考例 6 8 の 3、3 - ジフェニルプロパノールの代わりに (R) - 1 - フェニル - 2 - プロパノールを用いて、参考例 6 8 および参考例 4 5 と同様の方法により得られる (R) - (3 - ((1 - メチル - 2 - フェニルエトキシ) メチル) ベンゾフラン - 7 - イルオキシ) 酢酸メチル (255mg) から、実施例 4 と同様の方法により目的化合物 (215mg, 収率 88%) を得た。

15 $[\alpha]_D -30.54$ (c=1.100 CHCl₃)

m. p 90 ~ 92°C (ヘキサン/酢酸エチルから再結晶)

I R (K B r 法) 3064, 3030, 2974, 2926, 2866, 2798, 2682, 2590, 1742, 1713, 1628, 1586, 1493, 1456, 1423, 1377, 1361, 1323, 1288, 1265, 1234, 1189, 1152, 1131, 1085, 1058, 957, 924, 909, 787, 733, 700 cm^{-1}

20 NMR (400MHz CDCl₃)

δ 7.47 (1H, s), 7.29-7.07 (7H, m), 6.79 (1H, dd, J=5.9, 3.4Hz), 4.90 (2H, s), 4.67 (1H, d, J=12.2Hz), 4.54 (1H, dd, J=12.2, 1.0Hz), 3.84-3.76 (1H, m), 2.92 (1H, dd, J=13.7, 6.8Hz), 2.72 (1H, dd, J=13.7, 5.9Hz), 1.22 (3H, d, J=5.9Hz)

E I - M S m/e 340 (M⁺)

25 元素分析

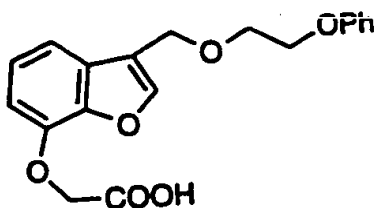
計算値 C : 70.57% H : 5.92%

実測値 C : 70.35% H : 5.86%

実施例 5 8

(3-((2-フェノキシエトキシ)メチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)
酢酸

5



参考例68の3、3-ジフェニルプロパノールの代わりに2-フェノキシエタ
ノールを用いて、参考例68および参考例45と同様の方法により得られる(3-
10 -((2-フェノキシエトキシ)メチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸
メチル(325mg)から、実施例4と同様の方法により目的化合物(286mg, 収率92%)
を得た。

m. p 129~131 °C (ヘキサン/酢酸エチルから再結晶)

15 I-R-(K-B-r法)-2884, 1742, 1605, 1586, 1508, 1493, 1425, 1361, 1292, 1263, 1241, 11
93, 1183, 1112, 1081, 1050, 787, 752, 735 . c m⁻¹

NMR (400MHz CDCl₃)

δ 7.62(1H, s), 7.35(1H, d, J=7.8Hz), 7.29-7.25(2H, m), 7.16(1H=7.8Hz), 6.90(1H,
t, J=7.3Hz), 6.82(1H, d, J=7.8Hz), 4.91(2H, s), 4.77(2H, s), 4.15, 3.85(each 1H, ABq, J=
4.9Hz); 4.13, 3.86(each 1H, ABq=3.4Hz)

20 E I-MS m/e 342 (M⁺)

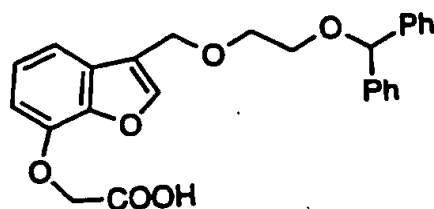
元素分析

計算値 C : 66.66% H : 5.30%

実測値 C : 66.35% H : 5.29%

25 実施例59

(3-((2-(ジフェニルメトキシ)エトキシ)メチル)ベンゾフラン-7-
イルオキシ)酢酸



5

参考例 68 の 3、3-ジフェニルプロパノールの代わりに 2-(ジフェニルメトキシ) エタノールを用いて、参考例 68 および参考例 45 と同様の方法により得られる (3-((2-(ジフェニルメトキシ) エトキシ) メチル) ベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸メチル (354mg) から、実施例 4 と同様の方法により目的化合物 (282mg, 収率 82%) を得た。

10

m. p 95 ~ 97°C (ヘキサン/酢酸エチルから再結晶)

I R (K B r 法) 3030, 2920, 2866, 1746, 1719, 1630, 1589, 1493, 1452, 1431, 1354, 1294, 1257, 1230, 1207, 1187, 1141, 1096, 1087, 1029, 830, 783, 739, 696, 648 cm^{-1}

NMR (400MHz CDCl_3)

15 δ 7.58 (1H, s), 7.36-7.21 (11H, m), 7.11 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 6.80 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 5.41 (1H, s), 4.90 (2H, s), 4.71 (2H, s), 3.73, 3.65 (each 1H, ABq, $J=6.4\text{Hz}$), 3.73, 3.66 (each 1H, ABq, $J=5.4\text{Hz}$)

E I - M S m/e 432 (M^+)

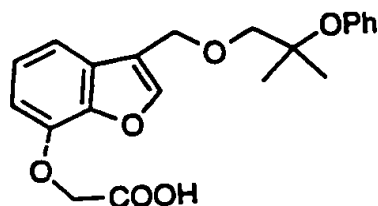
元素分析

20 計算値 C : 72.21% H : 5.59%

実測値 C : 71.86% H : 5.62%

実施例 60

25 (3-((2-メチル-2-フェノキシプロピルオキシ) メチル) ベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸



5

参考例 68 の 3、3-ジフェニルプロパノールの代わりに 2-メチル-2-フェノキシ-1-プロパノールを用いて、参考例 68 および参考例 45 と同様の方法により得られる (3-((2-メチル-2-フェノキシプロピルオキシ)メチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸メチル(317mg) から、実施例 4 と同様

10

の方法により目的化合物(260mg, 収率85%)を得た。
m. p 91 ~92°C (ヘキサン/酢酸エチルから再結晶)

I R (K B r 法) 2980, 2928, 2876, 2800, 1738, 1713, 1628, 1593, 1491, 1460, 1423, 1381, 1365, 1352, 1290, 1265, 1226, 1199, 1152, 1110, 1091, 1060, 1025, 957, 922, 891, 787, 743, 731, 721, 700 cm^{-1}

15 NMR (400MHz CDCl_3)

δ 7.61 (1H, s), 7.36 (1H, dd, $J=7.8, 1.0\text{Hz}$), 7.26-6.99 (6H, m), 6.82 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 4.93 (2H, s), 4.75 (2H, s), 3.46 (2H, s), 1.29 (6H, s).

E I - M S m/e 370 (M^+)

元素分析

20 計算値 C : 68.10% H : 5.99%

実測値 C : 67.91% H : 6.00%

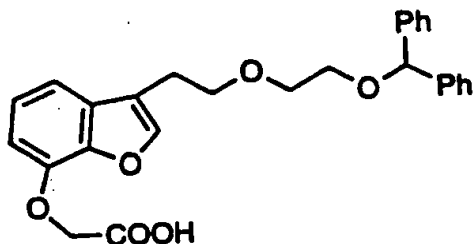
実施例 6 1

(3-(2-(2-(ジフェニルメトキシ)エトキシ)エチル)ベンゾフラン

25

-7-イルオキシ)酢酸

5



参考例 90、参考例 17 と同様の方法により得られる (3- (2- (2- (ジフェニルメトキシ) エトキシ) エチル) ベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸メチル (265mg) から、実施例 4 と同様の方法により目的化合物 (185mg, 収率 72%) を得た。

m. p 76 ~ 78°C (ヘキサン/酢酸エチルから再結晶)

I R (K B r 法) 3102, 3086, 3064, 3028, 2936, 2910, 2868, 2784, 1756, 1715, 1626, 1584, 1493, 1452, 1427, 1363, 1305, 1288, 1253, 1241, 1205, 1191, 1178, 1145, 1093, 1040, 1027, 1004, 899, 779, 754, 737, 702, 650, 511 cm^{-1}

15 NMR (400MHz CDCl_3)

δ 7.51 (1H, s), 7.35-7.22 (11H, m), 7.11 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 6.80 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 5.40 (1H, s), 4.90 (2H, s), 3.78 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.713 (each 1H, ABq, $J=3.9\text{Hz}$), 3.70, 3.64 (each 1H, ABq, $J=2.9\text{Hz}$), 2.94 (2H, t, $J=6.1\text{Hz}$)

E I -MS m/e 446 (M^+)

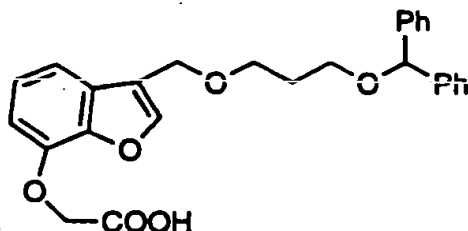
20 元素分析

計算値 C : 72.63% H : 5.87%

実測値 C : 72.35% H : 5.86%

実施例 62

25 (3- ((3- (ジフェニルメトキシ) プロピルオキシ) メチル) ベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸



5

参考例 68 の 3、3-ジフェニルプロパノールの代わりに 3-(ジフェニルメ
トキシ)-1-プロパノールを用いて、参考例 68 および参考例 45 と同様の方
法により得られる (3-((3-(ジフェニルメトキシ)プロピルオキシ)メチ
ル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸メチル (359mg) から、実施例 4 と同様
の方法により目的化合物 (309mg, 収率 89%) を得た。

10

m. p 140~141 °C (ヘキサン/酢酸エチルから再結晶)

I R (KBr 法) 3128, 3086, 3064, 3030, 2974, 2924, 2876, 1748, 1628, 1586, 1493, 14
52, 1431, 1361, 1294, 1270, 1251, 1236, 1203, 1189, 1154, 1139, 1100, 1089, 1075, 957, 9

15 30, 835, 787, 739, 700 cm^{-1}

NMR (400MHz CDCl_3)

δ 7.57 (1H, s), 7.30-7.21 (11H, m), 7.13 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 6.81 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 5.
27 (1H, s), 4.90 (2H, s), 4.61 (2H, s), 3.66 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 3.54 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 1.94
(2H, quint, $J=6.4\text{Hz}$)

20 E I-MS m/e 446 (M^+)

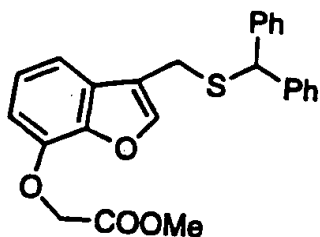
元素分析

計算値 C : 72.63% H : 5.87%

実測値 C : 72.19% H : 5.89%

25 実施例 63

(3-(ジフェニルメチルチオメチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸
メチル



5

参考例 17 と同様の方法によって 3-(ジフェニルメチルチオメチル)-7-ヒドロキシベンゾフラン(67mg)から目的化合物(73mg, 収率90%)を得た。

I R (液膜法) 2956, 1748, 1628, 1595, 1493, 1437, 1381, 1359, 1294, 1183, 1031, 783,
10 733, 704 cm^{-1}

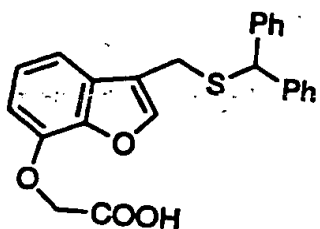
NMR (400MHz CDCl_3)

δ 7.40-7.12(13H, m), 5.00(1H, s), 4.88(2H, s), 3.82(3H, s), 3.63(2H, d, $J=0.6\text{Hz}$) E

I-MS m/e 418 (M^+)

15 実施例 6 4

(3-(ジフェニルメチルチオメチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸



20

実施例 4 と同様の方法により、(3-(ジフェニルメチルチオメチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸メチル(73mg)から目的化合物(70mg, 収率99%)を得
25 た。

m. p. 135.5 ~ 137.0 $^{\circ}\text{C}$ (ヘキサン/酢酸エチルから再結晶)

I R (KBr 法) 1742, 1626, 1599, 1497, 1450, 1433, 1361, 1294, 1261, 1205, 1139, 10
96, 779, 729, 702 cm^{-1}

NMR (400MHz CDCl_3)

δ 7.39-7.14 (13H, m), 6.83 (1H, d, $J=5.9$ Hz), 5.00 (1H, s), 4.92 (2H, s), 3.64 (2H, d, $J=0.8$ Hz)

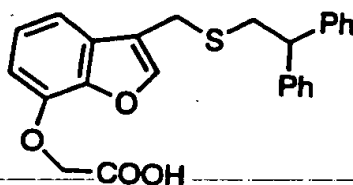
EI-MS m/e 404 (M^+)

元素分析

5 計算値 C : 71.27% H : 4.98% S : 7.93%
 実測値 C : 70.99% H : 5.00% S : 7.97%

実施例 6 5

(3-(2,2-ジフェニルエチルチオメチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)
 10 シ) 酢酸



15

3-ブロモメチル-7-メトキシベンゾフランから参考例 1 1 及び参考例 4 5
 と同様の方法により得ることができる (3-(2,2-ジフェニルエチルチオ)
 メチルベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸メチル (167mg) から実施例 4 と同様の
 の方法により、目的化合物 (144mg, 収率89%) を得た。

20 m. p. 91.0~93.5°C (ヘキサン/酢酸エチルから再結晶)

IR (KBr 法) 3392, 2906, 1738, 1628, 1595, 1493, 1425, 1359, 1267, 1201, 1100, 95
 5, 785, 737, 698 cm^{-1}

NMR (400MHz $CDCl_3$)

δ 7.47 (1H, s), 7.31-7.13 (12H, m), 6.83 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 4.92 (2H, s), 4.11 (1H, t,

25 $J=7.8$ Hz), 3.65 (2H, s), 3.13 (2H, d, $J=7.8$ Hz)

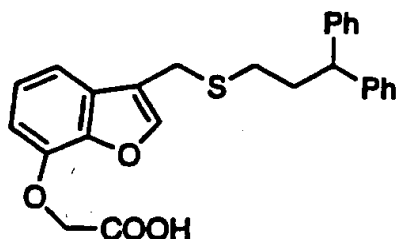
EI-MS m/e 418 (M^+)

実施例 6 6

(3-(3,3-ジフェニルプロピルチオメチル)ベンゾフラン-7-イルオ

キシ) 酢酸

5



3-ブロモメチル-7-メトキシベンゾフランから参考例11及び参考例45
と同様の方法により得ることができる (3-(3,3-ジフェニルプロピルチオ
10 メチル) ベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸メチル(150mg) から実施例4と同
様の方法により、目的化合物(140mg, 収率96%)を得た。

m. p. 154.5 ~ 155.5 °C (ヘキサン/酢酸エチルから再結晶)

I R (KBr法) 3028, 2922, 1748, 1626, 1593, 1493, 1433, 1359, 1259, 1201, 1125, 10
93, 957, 781, 731, 700 cm^{-1}

15 NMR (400MHz DMSO-d6)

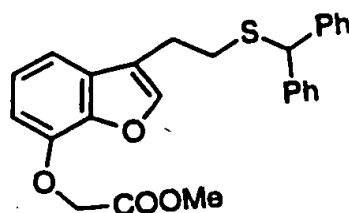
δ 13.14-13.02(1H, br s), 7.70(1H, s), 7.30-7.10(12H, m), 6.84(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$),
4.85(2H, s), 4.02(1H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 3.82(2H, s), 2.35-2.15(4H, m)

E I-MS m/e 432 (M^+)

実施例 6 7

(3-(2-(ジフェニルメチルチオ)エチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸メチル

5



- ジフェニルメタンチオール(297mg)をDMF(2ml)に溶かし、この溶液にt-
 10 ブトキシカリウム(166mg)を加えて室温で5分撹拌した。この反応溶液に3-(
 2-ブロモエチル)-7-テトラヒドロピラニルオキシベンゾフラン(335mg)の
 DMF(2.5ml)溶液を5分かけて滴下し、さらに室温で15分撹拌した。反応溶液
 に1N塩酸(1.5ml)を加えて、室温で1時間撹拌した。反応溶液を水層(50ml)に
 注ぎ、酢酸エチル(20ml)で2回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、
 15 硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過後、溶媒を減圧除去し、残渣
 をDMF(4ml)に溶かした。この溶液に炭酸カリウム(205mg)、プロモ酢酸メチ
 ル(0.19ml)を加えて室温で3.5時間撹拌した。反応溶液を水層(50ml)に注ぎ、酢
 酸エチル(20ml)で2回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナ
 トリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過後、溶媒を減圧除去し、残渣をシリ
 20 カゲルを用いたカラムクロマトグラフィー(溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=3/1
)により精製して目的化合物(255mg, 収率60%)を得た。

I R (液膜法) 3064, 3030, 2956, 2926, 1763, 1744, 1628, 1589, 1493, 1437, 1361, 1294,
 1220, 1197, 1129, 1079, 789, 704, 627 cm^{-1}

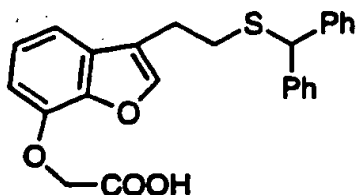
NMR (90MHz CDCl_3)

- 25 δ 7.45-6.69(14H, m), 5.17(1H, s), 4.87(2H, s), 3.79(3H, s), 3.02-2.59(4H, m)
 E I-MS m/e 432 (M^+)

実施例 6 8

(3-(2-(ジフェニルメチルチオ)エチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)

シ) 酢酸



5

(3-(2-(ジフェニルメチルチオ)エチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸メチル(250mg) から、実施例4と同様の方法により目的化合物(209mg, 収率86%)を得た。

10 m. p 139~141 °C (ヘキサン/酢酸エチルから再結晶)

I R (K B r 法) 3060, 3030, 2964, 2912, 1738, 1628, 1584, 1493, 1452, 1429, 1361, 1292, 1255, 1199, 1164, 1133, 1096, 955, 789, 746, 73702 cm^{-1}

NMR (400MHz CDCl_3)

15 δ 7.41-7.21(11H, m), 7.09(1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 6.97(1H, dd, $J=7.7, 0.9\text{Hz}$), 6.78(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 5.17(1H, s), 4.90(2H, s), 2.88(2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 2.57(2H, t, $J=7.8\text{Hz}$) E

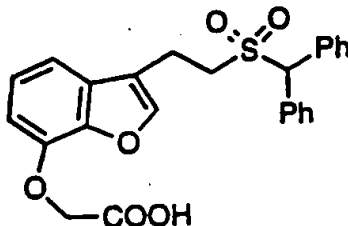
I-MS m/e 418 (M^+)

元素分析 計算値 C : 71.75% H : 5.30% S : 7.66%

実測値 C : 71.45% H : 5.32% S : 7.63%

20 実施例69

(3-(2-(ジフェニルメチルスルホニル)エチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸



25

(3-(2-(ジフェニルメチル)チオエチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)

シ) 酢酸(126mg) をジクロロメタン(2ml) に溶かして0℃に冷却した。この溶液にm-クロロ過安息香酸(143mg) を加えて2時間攪拌した。反応溶液を水層(30ml) に注ぎ、酢酸エチル(20ml) で2回抽出した。有機層を合わせて飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過後、溶媒を減圧除去し、残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー(溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=1/2+5%酢酸)により精製して目的化合物(97mg, 収率72%)を得た。

m. p 177 ~179 °C (ヘキサン/クロロホルムから再結晶)

I R (K B r 法) 3132, 1771, 1751, 1628, 1588, 1495, 1456, 1437, 1291, 1185, 1165, 1131, 1110, 1097, 1082, 846, 794, 784, 738 cm^{-1}

NMR (300MHz CDCl_3)

δ 7.62-7.58(4H, m), 7.44-7.38(7H, m), 7.10(1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 6.89(1H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 6.79(1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 5.28(1H, s), 4.88(2H, s), 3.22-3.14(4H, m)

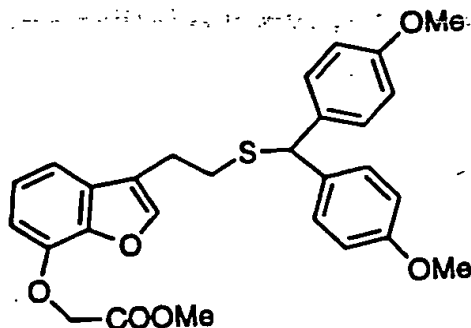
E I - M S m/e 450 (M^+)

15

実施例 70

(3-(2-(ビス(4-メトキシフェニル)メチルチオ)エチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸メチル

20



25

(3-(2-ヒドロキシエチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸メチル(284mg)、トリエチルアミン(0.242ml)をジクロロメタン(4ml)に溶かして0℃に冷却した。この溶液に塩化メタンスルホン(0.114ml)を加えて0℃で1時間攪拌した。反応溶液を水層(50ml)に注ぎ、酢酸エチル(20ml)で2回抽出した。有機

層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過後、溶媒を減圧除去した。得られた残渣をDMF (2ml) に溶かし、別途調製したビス (4-メトキシフェニル) メタンチオール (286mg) と *t*-ブトキシカリウム (140mg) のDMF (3ml) 溶液に加えて室温で3時間攪拌した。反応溶液を水層 (50ml) に注ぎ、酢酸エチル (20ml) で2回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過後、溶媒を減圧除去し、残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー (溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=2/1) により精製して目的化合物 (286mg, 収率51%) を得た。

I R (液膜法) 3004, 2956, 2840, 1765, 1742, 1609, 1584, 1512, 1464, 1439, 1361, 1303, 1249, 1178, 1129, 1091, 1035, 816, 785, 733 cm^{-1}

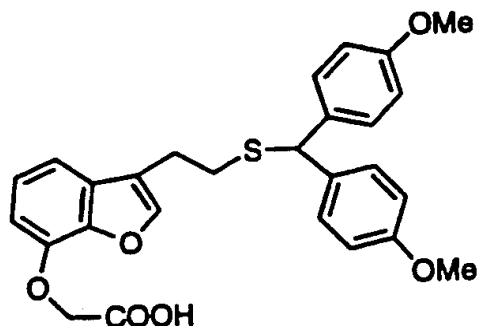
NMR (300MHz CDCl_3)

δ 7.41 (1H, brs), 7.32-7.27 (4H, m), 7.08 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 6.96 (1H, dd, $J=7.7, 1.1\text{Hz}$), 6.86-6.81 (4H, m), 6.75 (1H, dd, $J=8.0, 1.1\text{Hz}$), 5.11 (1H, s), 4.88 (2H, s), 3.80 (3H, s), 3.78 (6H, s), 2.91-2.86 (2H, brm), 2.71-2.66 (2H, brm)

CI-MS m/e 493 (MH^+)

実施例 7 1

(3-(2-(ビス (4-メトキシフェニル) メチルチオ) エチル) ベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸



実施例 4 と同様の方法により、(3-(2-(ビス (4-メトキシフェニル) メチルチオ) エチル) ベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸メチル (257mg) から目的化合物 (175mg, 収率70%) を得た。

m. p 118 ~120 °C (ヘキサン/酢酸エチルから再結晶)

I R (K B r 法) 3004, 2908, 2840, 1731, 1610, 1582, 1512, 1438, 1358, 1304, 1258, 1198, 1179, 1087, 1033, 953, 832, 814, 791, 734 cm^{-1}

NMR (300MHz CDCl_3)

5 δ 7.41 (1H, brs), 7.32-7.27 (4H, m), 7.10 (1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 6.99 (1H, dd, $J=7.7, 0.8\text{Hz}$), 6.86-6.78 (5H, m), 5.11 (1H, s), 4.91 (2H, s), 3.78 (6H, s), 2.91-2.85 (2H, brm), 2.72-2.66 (2H, brm)

E I -MS m/e 478 (M^+)

元素分析

10 計算値 C : 67.76% H : 5.48% S : 6.70%

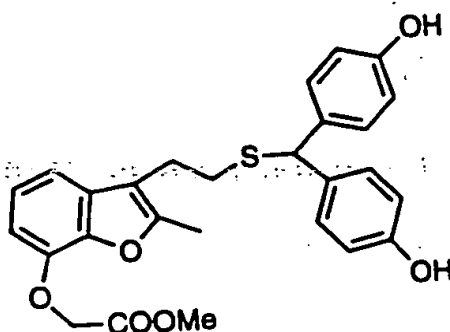
実測値 C : 67.66% H : 5.47% S : 6.64%

実施例 7 2

(3-(2-(ビス(4-ヒドロキシフェニル)メチルチオ)エチル)-2-

15 メチルベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸メチル

20



(3-(2-ヒドロキシエチル)-2-メチルベンゾフラン-7-イルオキシ)
酢酸メチル(203mg)、トリエチルアミン(0.16ml)をジクロロメタン(4ml)に溶
かして0°Cに冷却した。この溶液に塩化メタンスルホン(0.071ml)を加えて0
25 °Cで20分攪拌した。反応溶液を水層(50ml)に注ぎ、酢酸エチル(20ml)で2回抽出
した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸
ナトリウムを濾過後、溶媒を減圧除去した。得られた残渣をDMF(2.5ml)に溶
かし、別途調製したビス(4-テトラヒドロピラニルオキシフェニル)メタンチ

オール(369mg) と t -ブトキシカリウム(104mg) のDMF(2ml) 溶液に加えて室温で30分攪拌した。反応溶液に1 N塩酸(1.5ml) を加えて、1時間攪拌した。反応溶液を水層(50ml)に注ぎ、酢酸エチル(20ml)で2回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過後、溶媒を減圧除去し、残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー(溶媒: 5
ヘキサン/酢酸エチル=1/1)により精製して目的化合物(54mg, 収率15%)を得た。 $m.p.$ 178 ~180 °C (ヘキサン/酢酸エチルから再結晶)

I R (KBr法) 3378, 3352, 1754, 1611, 1595, 1514, 1491, 1435, 1357, 1294, 1241, 1214, 1174, 1102, 839, 774, 735 cm^{-1}

10 NMR (300MHz $CDCl_3$)

δ 7.17-7.13(4H, m), 7.00(1H, t, $J=7.7$ Hz), 6.81(1H, dd, $J=7.7, 0.8$ Hz), 6.71-6.67(4H, m), 6.64-6.61(1H, brm), 5.00(1H, s), 4.88(2H, s), 3.82(3H, s), 2.81-2.76(2H, brm), 2.67-2.62(2H, brm), 2.36(3H, s)

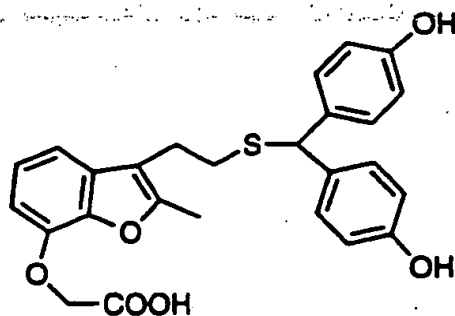
E-I-MS m/e 478 (M^+)

15

実施例 7 3

(3-(2-(ビス(4-ヒドロキシフェニル)メチルチオ)エチル)-2-メチルベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸

20



25

実施例 4 と同様の方法により、(3-(2-(ビス(4-ヒドロキシフェニル)メチル)エチル)-2-メチルベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸メチル(210mg) から目的化合物(175mg, 収率60%)を得た。

分解点 213 ~215 °C (メタノール/クロロホルム/ヘキサンから再結晶)

I R (K B r 法) 3494, 3446, 2922, 1727, 1612, 1592, 1513, 1438, 1359, 1277, 1256, 1215, 1171, 1104, 966, 829, 785, 732 cm^{-1}

NMR (300MHz CD_3OD)

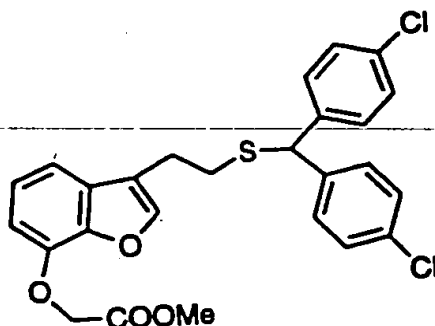
δ 7.16 (4H, m), 7.01 (1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 6.82 (1H, dd, $J=7.7, 0.8\text{Hz}$), 6.74 (1H, dd, $J=8.0, 0.8\text{Hz}$), 6.71-6.66 (4H, m), 5.00 (1H, s), 4.84 (2H, s), 2.85-2.79 (2H, brm), 2.59-2.54 (2H, brm), 2.32 (3H, s)

E I -MS m/e 464 (M^+)

実施例 7 4

10 (3 - (2 - (ビス (4 - クロロフェニル) メチルチオ) エチル) ベンゾフラン - 7 - イルオキシ) 酢酸メチル

15



(3 - (2 - メタンスルホニルオキシエチル) ベンゾフラン - 7 - イルオキシ) 酢酸メチル (203mg)、ジフェニルメタンチオール (250mg) を DMF に溶解し、この溶液に炭酸カリウム (228mg) を加えて室温で 21 時間、さらに 30°C で 3.5 時間攪拌した。反応溶液を水層 (50ml) に注ぎ、酢酸エチル (20ml) で 2 回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過後、溶媒を減圧除去し、残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー (溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 3/1) により精製して目的化合物 (118mg, 収率 38%) を得た。

m. p 68~69°C (ヘキサン/酢酸エチルから再結晶)

I R (K B r 法) 1763, 1628, 1586, 1491, 1437, 1426, 1361, 1299, 1263, 1220, 1203, 1185, 1164, 1135, 1093, 1013, 948, 801, 787, 737 cm^{-1}

NMR (300MHz CDCl_3)

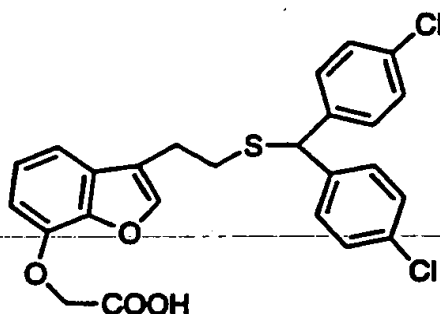
δ 7.43 (1H, s), 7.32-7.26 (8H, m), 7.11 (1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 6.95 (1H, dd, $J=7.7, 0.8\text{Hz}$),
6.79-6.76 (1H, m), 5.05 (1H, s), 4.88 (2H, s), 3.81 (3H, s), 2.92-2.87 (2H, brm), 2.72-2.
67 (2H, brm)

5 EI-MS m/e 500 (M^+)

実施例 7 5

(3-(2-(ビス(4-クロロフェニル)メチルチオ)エチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸

10



15

実施例 4 と同様の方法により (3-(2-(ビス(4-クロロフェニル)メチルチオ)エチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸メチル(115mg) から目的化合物 (75mg, 収率67%)を得た。

20 m. p. 130 ~132 °C (ヘキサン/酢酸エチルから再結晶)

IR (KBr 法) 3094, 3034, 2920, 2854, 1736, 1626, 1591, 1491, 1437, 1406, 1359, 1292, 1197, 1164, 1129, 1091, 1015, 953, 814, 799, 733 cm^{-1}

NMR (300MHz CDCl_3)

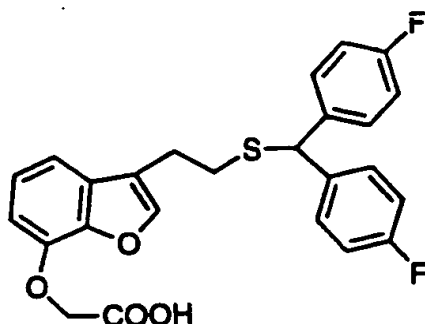
25 δ 7.44 (1H, s), 7.27 (8H, brs), 7.12 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 6.98 (1H, dd, $J=7.7, 0.8\text{Hz}$), 6.80 (1H, dd, $J=8.0, 0.8$), 5.06 (1H, s), 4.92 (2H, s), 2.92-2.86 (2H, brm), 2.73-2.67 (2H, brm)

EI-MS m/e 486 (M^+)

実施例 7 6

(3-(2-(ビス(4-フルオロフェニル)メチルチオ)エチル)-ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸

5



10

(3-(2-メタンスルホニルオキシエチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸メチルから、実施例74と同様の方法によって得ることのできる(3-(2-(ビス(4-フルオロフェニル)メチルチオ)エチル)-ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸メチル(195mg)より実施例4と同様の方法により、目的化合物(171mg, 収率93%)を得た。

15 m. p 132~134 °C (酢酸エチル/n-ヘキサンより再結晶)

I R (K B r 法) 3114, 3046, 2914, 1740, 1628, 1603, 1506, 1435, 1415, 1359, 1294, 1257, 1224, 1201, 1156, 1133, 1093, 953, 835, 789, 733cm⁻¹

NMR (300MHz CDCl₃) δ 7.42(1H, brs), 7.03-7.28(4H, m), 7.11(1H, t, J=8.0Hz), 7.03-6.95(5H, m), 6.80(1H, dd, J=8.0, 0.8Hz), 5.10(1H, s), 4.91(2H, s), 2.92-2.86

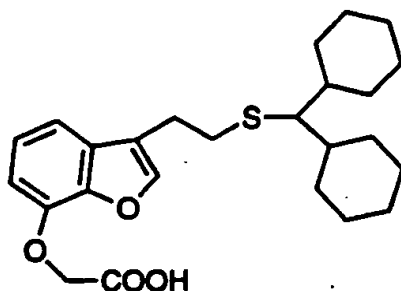
20 (2H, m), 2.72-2.66(2H, m)

E I -M S m/e 454 (M⁺)

実施例77

(3-(2-(ジシクロヘキシルメチルチオ)エチル)-ベンゾフラン-7-

25 イルオキシ)酢酸



10 (3-(2-メタンスルホニルオキシエチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)
酢酸メチルから、実施例74と同様の方法によって得ることのできる3-(2-
-ジシクロヘキシルメチルチオエチル)-ベンゾフラン-7-イルオキシ酢酸メ
チル(140mg)より実施例4と同様の方法により、目的化合物(131mg, 収率 96%)
)を得た。

m. p 131.0°C (酢酸エチル/n-ヘキサンより再結晶)

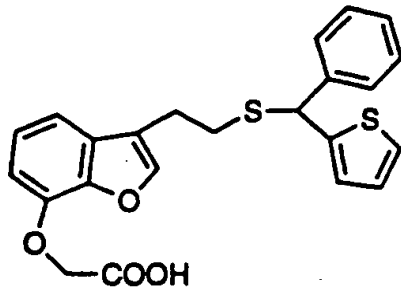
IR (KBr法) 3400, 2926, 2854, 1709, 1497, 1439, 1234, 1195, 1085, 783, 725 cm^{-1}

15 NMR (300MHz CDCl₃) δ 7.50(1H, s), 7.21(1H, dd, J=1, 8Hz), 7.16(1H, t, J=8Hz), 6.82(1H, dd, J=1, 8Hz), 4.92(2H, s), 2.90-2.95(2H, m), 2.79-2.85(2H, m), 2.11(1H, t, J=6Hz), 1.93(2H, m), 1.54-1.76(10H, m), 1.04-1.34(10H, m)

E I-MS m/e 430 (M^+)

20 实施例 78

3-(2-(フェニル(2-チエニル)メチルチオ)エチル)-ベンゾフラン
-7-イルオキシ酢酸



(3-(2-メタンスルホニルオキシエチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸メチルから、実施例74と同様の方法によって得ることのできる3-(2-(フェニル(2-チエニル)メチルチオ)エチル)-ベンゾフラン-7-イルオキシ酢酸メチル(172mg)より実施例4と同様の方法により、目的化合物(163mg, 5 収率 98%)を得た。

m. p 111.0°C (酢酸エチル/n-ヘキサンより再結晶)

I R (K B r 法) 2914, 1738, 1626, 1593, 1493, 1452, 1431, 1361, 1261, 1199, 1089, 955, 791, 733, 700cm⁻¹

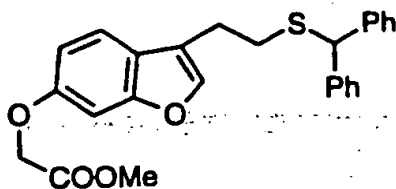
NMR (300MHz CDCl₃) δ 7.45(3H, m), 7.22-7.36(4H, m), 7.11(1H, t, J=8Hz), 7.03(1H, dd, J=1, 8Hz), 6.91(2H, m), 6.80(1H, dd, J=1, 8Hz), 5.36(1H, s), 4.91(2H, s), 2.90(2H, m), 2.77(2H, m)

E I -MS m/e 424 (M⁺)

実施例7-9

15 (3-(2-(ジフェニルメチルチオ)エチル)ベンゾフラン-6-イルオキシ)酢酸メチル

20



6-ヒドロキシ-2、3-ジヒドロベンゾフラン-3-オンから参考例13、16及び17と同様の方法により得ることができる、(3-(2-ヒドロキシエチル)ベンゾフラン-6-イルオキシ)酢酸メチル(137mg)から実施例70と同様の方法により目的化合物(191mg、収率81%)を得た。

m. p 88~89°C (ヘキサン/酢酸エチルから再結晶)

I R (K B r 法) 2944, 1763, 1626, 1599, 1582, 1489, 1454, 1439, 1381, 1340, 1296, 1284, 1265, 1222, 1209, 1156, 1143, 1123, 1075, 1054, 1029, 975, 930, 820, 808, 799, 775, 754, 725, 708, 675cm⁻¹

NMR (300MHz CDCl_3)

δ 7.42-7.20 (11H, m), 7.16 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.96 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 6.86 (1H, dd, $J=8.5, 2.3\text{Hz}$), 5.17 (1H, s), 4.67 (2H, s), 3.82 (3H, s), 2.90-2.86 (2H, m), 2.74-2.67 (2H, m)

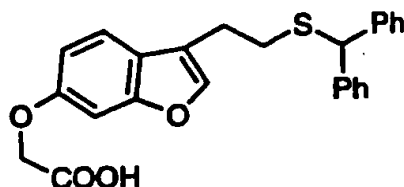
E I-MS m/e 432 (M^+)

5

実施例 80

(3-(2-(ジフェニルメチルチオ)エチル)ベンゾフラン-6-イルオキシ)酢酸

10



(3-(2-(ジフェニルメチルチオ)エチル)ベンゾフラン-6-イルオキシ)

15 シ) 酢酸メチル(188mg) から実施例 4 と同様の方法により目的化合物(170mg, 収率94%)を得た。

m. p 133 ~135 °C (ヘキサン/酢酸エチルから再結晶)

I R (K B r 法) 3060, 3030, 2906, 2778, 2584, 1748, 1626, 1597, 1582, 1491, 1446, 1427, 1338, 1294, 1257, 1232, 1154, 1122, 1075, 1058, 951, 926, 832, 810, 799, 754, 702 cm^{-1}

20 m^{-1}

NMR (300MHz CDCl_3)

δ 7.42-7.20 (11H, m), 7.18 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.99 (1H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 6.87 (1H, dd, $J=8.5, 2.2\text{Hz}$), 5.17 (1H, s), 4.71 (2H, s), 2.89-2.84 (2H, m), 2.73-2.67 (2H, m)

E I-MS m/e 418 (M^+)

25 元素分析

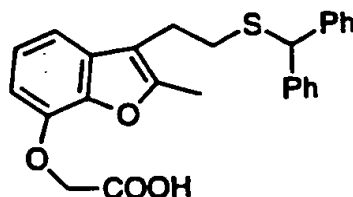
計算値 C : 71.75% H : 5.30% S : 7.66%

実測値 C : 71.46% H : 5.28% S : 7.58%

実施例 81

(3-(2-(ジフェニルメチルチオ)エチル)-2-メチルベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸

5



(3-(2-ブロモエチル)-2-メチルベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸メチルから、参考例11と同様の方法により得ることができる(3-(2-(ジフェニルメチルチオ)エチル)-2-メチルベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸メチル(230mg)から、実施例4と同様の方法により目的化合物(196mg, 収率8%)を得た。

m. p 146 ~148 °C (ヘキサン/酢酸エチルから再結晶)

I-R-(K-B-r-法)-3064, 3030, 2924, 1742, 1713, 1630, 1589, 1493, 1452, 1431, 1361, 1288, 1247, 1232, 1212, 1164, 1106, 1081, 965, 907, 787, 768, 750, 733, 725 cm⁻¹
NMR (300MHz CDCl₃)

δ 7.40-7.19(10H, m), 7.03(1H, t, J=7.7Hz), 6.84(1H, dd, J=7.7, 1.1Hz), 6.69(1H, d, J=8.0, 1.1Hz), 5.15(1H, s), 4.88(2H, s), 2.84-2.78(2H, brm), 2.65-2.59(2H, brm), 2.31(3H, s)

E I-MS m/e 432 (M⁺)

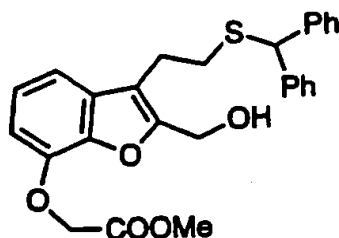
元素分析

計算値 C : 72.20% H : 5.59% S : 7.41%

実測値 C : 72.01% H : 5.55% S : 7.35%

25 実施例82

(2-ヒドロキシメチル-3-(2-(ジフェニルメチルチオ)エチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸メチル



5

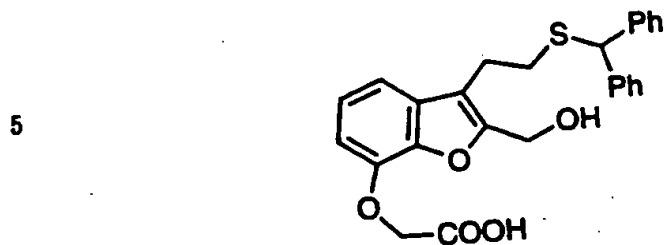
t-ブトキシカリウム(465mg)を減圧下乾燥させた。n-プロパンチオール(0.4ml)をDMF(5ml)に溶かして加え、室温で攪拌した。2-ヒドロキシメチルー3-(2-(ジフェニルメチルチオ)エチル)-7-メトキシベンゾフラン(803mg)をDMF(6ml)に溶かして加え、90℃で6時間攪拌した。反応液は、5%クエン酸水溶液にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウム上で乾燥した。硫酸マグネシウムを濾過後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1)により精製してフェノール体(406mg, 収率 52%)を得た。このフェノール体(406mg)をエ

タノール(50ml)に溶かし、4N水酸化カリウム水溶液(0.3ml)を加え、室温で30分間攪拌した。減圧下溶媒を留去した。残渣にジメチルホルムアミド(20ml)を加えて溶かし、プロモ酢酸メチル(0.20ml)を加えて室温で90分間攪拌した。反応液は、5%クエン酸水溶液にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウム上で乾燥した。硫酸マグネシウムを濾過後、溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1)により精製してフェノール体(403mg, 収率 84%)を得た。

I R (薄膜法) 3450, 1760, 1591, 1493, 1437, 1388, 1288, 1209, 1096, 1004, 785, 752, 733, 704cm⁻¹

NMR (300MHz CDCl₃)

δ 7.38-7.18(10H, m), 7.08(1H, t, J=8Hz), 6.93(1H, dd, J=1, 8Hz), 6.77(1H, dd, J=1, 8Hz), 5.03(1H, s), 4.89(2H, s), 4.67(2H, d, J=6Hz), 3.80(3H, s), 2.92(2H, t, J=7Hz), 2.68(2H, t, J=7Hz), 2.18(1H, t, J=6Hz)



m. p 144.0°C (酢酸エチル/n-ヘキサンより再結晶)

IR (KBr 法) 3400, 3026, 2924, 1736, 1657, 1628, 1591, 1493, 1452, 1439, 1286, 1209, 1096, 748, 729, 704, 692, 623 cm^{-1}

15 NMR (300MHz CDCl₃)

δ 7.36–7.19 (10H, m), 7.07 (1H, t, J=8Hz), 6.92 (1H, dd, J=1, 8Hz), 6.77 (1H, dd, J=1, 8Hz), 5.04 (1H, s), 4.85 (2H, s), 4.65 (2H, s), 2.88 (2H, t, J=7Hz), 2.66 (2H, t, J=7Hz)

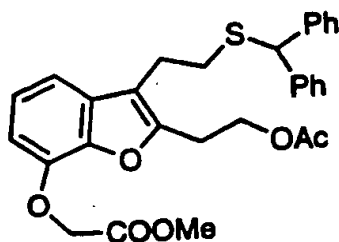
元素分析

計算値 C : 68.93% H : 5.45% S : 7.08%

20 実測値 C : 68.86% H : 5.55% S : 7.36%

实施例 84

実施例 8 4
(2-(2-アセトキシエチル)-3-(2-(ジフェニルメチル)チオエチル))ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸メチル



5

実施例 70 と同様の方法によって (2 - (2 - アセトキシエチル) - 3 - (2 - ヒドロキシエチル)) ベンゾフラン - 7 - イルオキシ) 酢酸メチル (195mg) から目的化合物 (125mg, 収率 42%) を得た。

10 I R (液膜法) 3064, 3030, 2958, 1765, 1742, 1628, 1591, 1493, 1441, 1367, 1338, 1238, 1201, 1100, 1042, 787, 762, 733, 704, 629 cm^{-1}

NMR (300MHz CDCl_3)

δ 7.41-7.19 (10H, m), 7.04 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 6.83 (1H, dd, $J=7.6, 0.8\text{Hz}$), 6.70 (1H, d, $J=8.0, 1.1\text{Hz}$), 5.20 (1H, s), 4.86 (2H, s), 4.31 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.80 (3H, s), 2.99 (2

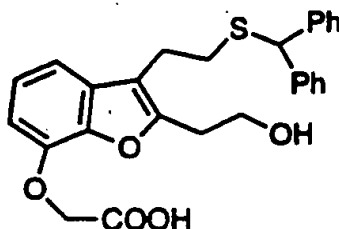
15 H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.86-2.81 (2H, m), 2.66-2.61 (2H, m), 1.99 (3H, s)

E I - MS m/e 518 (M^+)

実施例 85

(3 - (2 - (ジフェニルメチル) チオエチル) - 2 - (2 - ヒドロキシエチル)) ベンゾフラン - 7 - イルオキシ) 酢酸

20



25

実施例 4 と同様の方法によって、(2 - (2 - アセトキシエチル) - 3 - (2 - (ジフェニルメチル) チオエチル)) ベンゾフラン - 7 - イルオキシ) 酢酸メチル (247mg) から目的化合物 (208mg, 収率 94%) を得た。

m. p 148 ~150 °C (ヘキサン/酢酸エチルから再結晶)

I R (K B r 法) 3340, 2904, 1742, 1711, 1628, 1589, 1493, 1450, 1303, 1274, 1232, 1209, 1098, 1035, 1019, 748, 727, 702 cm^{-1}

NMR (300MHz CD_3OD)

5 δ 7.38-7.16 (10H, m), 7.00 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 6.81 (1H, dd, $J=7.7, 0.8\text{Hz}$), 6.75 (1H, d, $J=7.7, 0.8\text{Hz}$), 5.17 (1H, s), 4.85 (2H, s), 3.82 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.93-2.85 (4H, m), 2.66-2.60 (2H, m),

E I -MS m/e 462 (M^+)

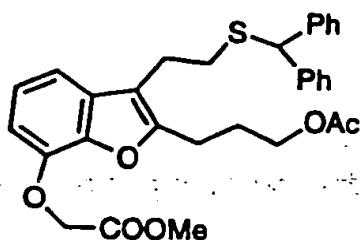
元素分析

10 計算値 C : 70.11% H : 5.67% S : 6.93%

実測値 C : 69.91% H : 5.65% S : 6.88%

実施例 8 6

(2-(3-アセトキシプロピル)-3-(2-(ジフェニルメチル)チオエ
15 チル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸メチル



20

(2-(3-アセトキシプロピル)-3-(2-ヒドロキシエチル)ベンゾフ
ラン-7-イルオキシ)酢酸メチル(78mg)をジクロロメタン(1ml)に溶解して0
℃に冷却した。この溶液にトリエチルアミン(0.021ml)、塩化メタンスルホニル(
25 0.047ml)を加えて30分攪拌した。反応溶液を水(50ml)に注ぎ、酢酸エチル(20ml)
で2回抽出した。有機層を合わせて、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩
水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過後、溶媒を減圧
除去し、残渣をDMF(2ml)に溶解した。この溶液にジフェニルメタンチオール(
89mg)と炭酸カリウム(37mg)を加えて室温で22時間攪拌した。反応溶液を水(50ml)

に注ぎ、酢酸エチル(20ml)で2回抽出した。有機層を合わせて、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過後、溶媒を減圧除去し、残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー (溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=2/1) により精製して目的化合物(83mg

5 , 収率70%)を得た。

I R (液膜法) 3062, 3030, 2958, 1765, 1734, 1628, 1591, 1493, 1448, 1369, 1243, 1201, 1102, 1079, 1044, 779, 750, 733, 704 cm^{-1}

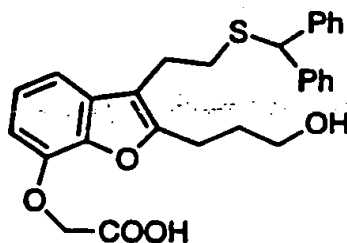
NMR (300MHz CDCl_3)

10 δ 7.41-7.19(10H, m), 7.02(1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 6.80(1H, dd, $J=8.0, 1.1\text{Hz}$), 6.68(1H, d, $J=8.0, 0.8\text{Hz}$), 5.16(1H, s), 4.86(2H, s), 4.05(2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 3.80(3H, s), 2.85-2.71(4H, m), 2.64-2.59(2H, m), 2.05(3H, s), 2.06-1.95(2H, m)

E I -MS m/e 532 (M^+)

実施例 8-7

15 (3-(2-(ジフェニルメチル)チオエチル)-2-(2-ヒドロキシプロピル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸



実施例 4 と同様の方法によって、(2-(2-アセトキシプロピル)-3-(2-(ジフェニルメチル)チオエチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸メチル(95mg)から目的化合物(67mg, 収率79%)を得た。

25 m. p 154 ~156 $^{\circ}\text{C}$ (ヘキサン/酢酸エチルから再結晶)

I R (KBr 法) 3448, 3034, 2928, 2584, 1748, 1627, 1590, 1493, 1450, 1431, 1377, 1356, 1285, 1240, 1208, 1158, 1098, 1059, 1005, 911, 775, 749, 731, 703 cm^{-1}

NMR (300MHz CD_3OD)

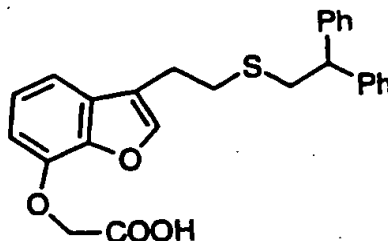
δ 7.39-7.17 (10H, m), 7.00 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 6.82 (1H, dd, $J=7.7, 1.1$ Hz), 6.75 (1H, d, $J=8.0, 0.8$ Hz), 5.19 (1H, s), 4.84 (2H, s), 3.56 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 2.90-2.85 (2H, brt), 2.78-2.73 (2H, brt), 2.64-2.59 (2H, brt), 1.93-1.84 (2H, m)

E I - MS m/e 476 (M^+)

5 実施例 88

(3-(2-(2,2-ジフェニルエチルチオ)エチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸

10



3-(2-(2-ブロモエチル)-7-メトキシベンゾフランから参考例 11 及び参

15 考例 45 と同様の方法により得ることができる (3-(2-(2,2-ジフェニルエチルチオ)エチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸メチル (133mg) から実施例 4 と同様の方法により、目的化合物 (100mg, 収率 78%) を得た。

m. p. 116.0 ~ 118.0 °C (ヘキサン/酢酸エチルから再結晶)

I R (KBr 法) 2906, 1744, 1630, 1591, 1493, 1427, 1359, 1259, 1197, 1125, 1089, 95

20 7,748, 733, 698 cm^{-1}

NMR (400MHz $CDCl_3$)

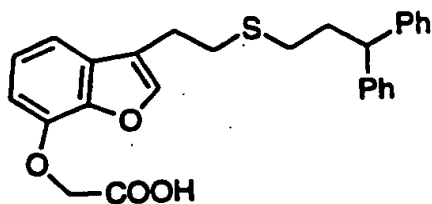
δ 7.40 (1H, s), 7.32-7.12 (12H, m), 6.82 (1H, dd, $J=6.6, 2.2$ Hz), 4.91 (2H, s), 4.16 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 3.24 (2H, d, $J=7.8$ Hz), 2.91-2.87 (2H, m), 2.79-2.74 (2H, m)

E I - MS m/e 432 (M^+)

25

実施例 89

(3-(2-(3,3-ジフェニルプロピルチオ)エチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸



5

3-(2-ブロモエチル)-7-メトキシベンゾフランから参考例11及び参考例45と同様の方法により得ることができる(3-(2-(3,3-ジフェニルプロピルチオ)エチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸メチル(65mg)から、実施例4と同様の方法により、目的化合物(61mg, 収率97%)を得た。

10 m. p. 61.0~62.0°C (ヘキサン/酢酸エチルから再結晶)

I R (K B r 法) 2368, 1734, 1532, 1493, 1363, 1245, 1185, 1087, 733, 700, 586, 509, 45, 426 cm^{-1}

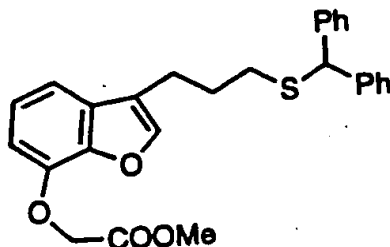
NMR (400MHz CDCl_3)

15 δ 7.44(1H, s), 7.30-7.11(12H, m), 6.82(1H, dd, $J=6.8, 2.0\text{Hz}$), 4.91(2H, s), 4.07(1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 2.89-2.78(4H, m), 2.49(2H, dd, $J=8.8, 6.8\text{Hz}$), 2.36-2.29(2H, m) E

I-MS m/e 446 (M^+)

実施例90

20 (3-(3-ジフェニルメチルチオプロピル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸メチル



25

参考例11と同様の方法によって、(3-(3-ブロモプロピル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸メチル(145mg)から目的化合物(177mg, 収率89%)を得た。

I R (液膜法) 2928, 1763, 1740, 1628, 1589, 1493, 1437, 1375, 1292, 1245, 1183, 1091, 1046, 1031, 785, 733, 702, 586 cm^{-1}

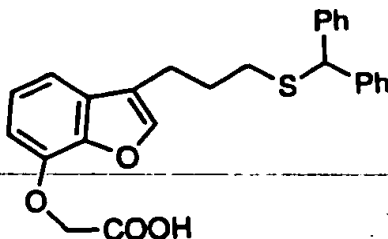
NMR (300MHz CDCl_3)

δ 7.0-7.5 (13H, m), 6.77 (1H, dd, $J=2, 6\text{Hz}$), 5.13 (1H, s), 4.88 (2H, s), 3.82 (3H, s),
5 2.72 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.46 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.93 (2H, quint, $J=7\text{Hz}$)

E I - M S m/e 446 (M^+)

実施例 9 1

(3 - (3, 3 - ジフェニルメチルチオプロピル) ベンゾフラン - 7 - イルオ
10 キシ) 酢酸



15

実施例 4 と同様の方法により、(3 - (3, 3 - ジフェニルメチルチオプロピル) ベンゾフラン - 7 - イルオキシ) 酢酸メチル (171mg) から目的化合物 (142mg, 収率 85%) を得た。

20 m. p 112.0 $^{\circ}\text{C}$ (酢酸エチル/ n -ヘキサンより再結晶)

I R (K B r 法) 1738, 1715, 1628, 1584, 1493, 1433, 1259, 1201, 1185, 1093, 955, 781, 739, 700 cm^{-1}

NMR (300MHz CDCl_3)

δ 7.10-7.42 (13H, m), 6.81 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 5.14 (1H, s), 4.91 (2H, s), 2.72 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.46 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.93 (2H, sept, $J=7\text{Hz}$)
25

E I - M S m/e 432 (M^+)

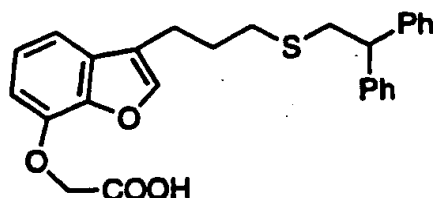
元素分析

計算値 C : 71.81% H : 5.62% S : 7.37

実測値 C : 71.81% H : 5.59% S : 7.32

実施例 9 2

(3-(3-(2,2-ジフェニルエチルチオ)プロピル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸



(3-(3-ブロモプロピル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸メチルと
2,2-ジフェニルエタントールから参考例 11 と同様の方法により得ること
ができる (3-(3-(2,2-ジフェニルエチルチオ)プロピル)ベンゾフラ
ン-7-イルオキシ)酢酸メチル(114mg) より、実施例 4 と同様の方法により目
的化合物 (92mg, 収率 84%) を得た。

m. p 94 °C (酢酸エチル/n-ヘキサンより再結晶)

I R (K B r 法) 2924, 1740, 1713, 1626, 1584, 1493, 1452, 1423, 1354, 1267, 1195, 1094, 783, 735, 702cm⁻¹

NMR (300MHz CDCl₃)

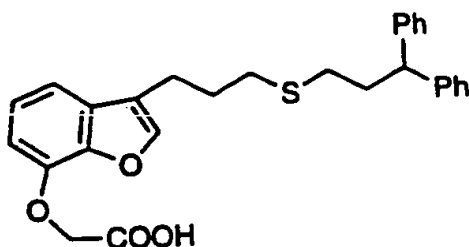
δ 7.10-7.40 (13H, m), 6.81 (1H, d, J=7Hz), 4.92 (2H, s), 4.17 (1H, t, J=8Hz), 3.21 (2H, d, J=8Hz), 2.72 (2H, t, J=7Hz), 2.51 (2H, t, J=7Hz), 1.94 (2H, quint, J=7Hz)

E I -MS m/e 446 (M⁺)

実施例 9 3

(3-(3-(3,3-ジフェニルプロピルチオ)プロピル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸

5



(3-(3-プロモプロピル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸メチルと
3,3-ジフェニルプロパンチオールから参考例11と同様の方法により得ること
ができる(3-(3-(3,3-ジフェニルプロピルチオ)プロピル)ベンゾ
10 フラン-7-イルオキシ)酢酸メチル(66mg)より、実施例4と同様の方法により
目的化合物(54mg, 収率 85%)を得た。

m. p 94°C (酢酸エチル/n-ヘキサンより再結晶)

I R (K B r 法) 2930, 1738, 1582, 1493, 1423, 1263, 1023, 801, 700cm⁻¹

NMR(300MHz CDCl₃)

15 δ 7.10-7.40(13H, m), 6.81(1H, d, J=7Hz), 4.91(2H, s), 4.08(1H, t, J=8Hz), 2.74(2
H, t, J=7Hz), 2.54(2H, t, J=7Hz), 2.45(2H, t, J=7Hz), 2.32(2H, q, J=7Hz), 1.92(2H, qui
nt, J=7Hz)

E I - M S m/e 460 (M⁺)

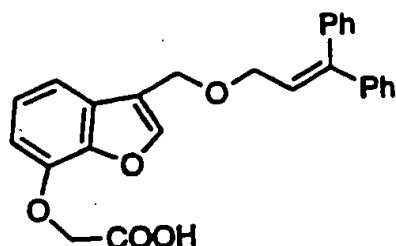
元素分析

20 計算値 C : 73.02% H : 6.13% S : 6.96

実測値 C : 73.04% H : 6.14% S : 6.93

実施例94

(3-(3,3-ジフェニル-2-プロペニルオキシ)メチル)ベンゾフラ
25 ン-7-イルオキシ)酢酸



5

参考例 68 の 3、3-ジフェニルプロパノールの代わりに 3、3-ジフェニル
 -2-プロペン-1-オールを用いて、参考例 68 および参考例 59 と同様の方
 法により得られる (3-((3,3-ジフェニル-2-プロペニルオキシ)メチ
 10 ルベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸メチル(315mg) から、実施例 4 と同様の
 方法により目的化合物(286mg, 収率94%)を得た。

m. p 112~115 °C (ヘキサン/酢酸エチルから再結晶)

I R (K B r 法) 3120, 3060, 3028, 2918, 2868, 1748, 1719, 1628, 1589, 1493, 1431, 13
 59, 1294, 1253, 1199, 1154, 1096, 1079, 955, 828, 781, 772, 764, 735, 702. cm^{-1}

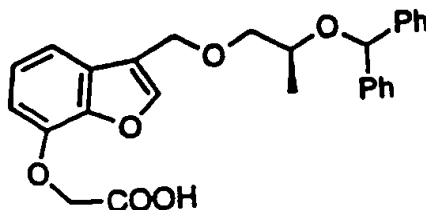
15 NMR (400MHz CDCl_3)

δ 7.47(1H, s), 7.36-7.12(12H, m), 6.82(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 6.23(1H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.
 90(2H, s), 4.60(2H, s), 4.11(2H, d, $J=6.8\text{Hz}$)

E I -MS m/e 414 (M^+)

20 実施例 95

(S) - (3-((2-(ジフェニルメトキシ)プロピルオキシ)メチル)ベ
 ンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸



25

参考例 68 の 3、3-ジフェニルプロパノールの代わりに (S) - 2-ジフェ
 ニルメトキシ-1-プロパノールを用いて、参考例 68 および参考例 45 と同様

の方法により得られる (S) - (3 - ((2 - (ジフェニルメトキシ) プロピル
オキシ) メチル) ベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸メチル(112mg) より、実
施例 4 と同様の方法により目的化合物(74mg 収率68%)を得た。

$[\alpha]_D$ -8.17(c=0.881 CHCl₃)

5 m. p. 105-107 °C

I R (K B r 法) 3500, 1746, 1493, 1431, 1361, 1253, 1187, 1081, 733 c m⁻¹

NMR (400MHz, CDCl₃)

δ (p p m) 7.55(1H, s), 7.40-7.20(1H, m), 7.12(1H, t, J=7.8Hz), 6.82(1H, d, J=7.
8Hz), 5.60(1H, s), 4.92(2H, s), 4.65(2H, s), 3.7-3.8(1H, m), 3.62(1H, dd, J=10.0, 5.8

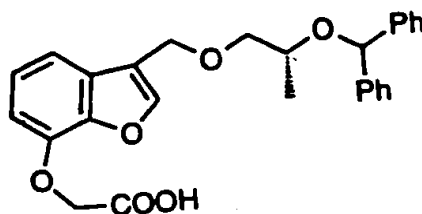
10 Hz), 3.49(1H, dd, J=10.0, 4.4Hz), 1.19(3H, d, J=6.4Hz)

M a s s (m/e) 446 (M⁺)

実施例 9 6

(R) - (3 - ((2 - (ジフェニルメトキシ) プロピルオキシ) メチル) ベ
ンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸

15



20

参考例 6 8 の 3, 3-ジフェニルプロパノールの代わりに (R) - 2-ジフェ
ニルメトキシ-1-プロパノールを用いて、参考例 6 8 および参考例 4 5 と同様
の方法により得られる (R) - (3 - ((2 - (ジフェニルメトキシ) プロピル
オキシ) メチル) ベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸メチル(160mg) より、実
施例 4 と同様の方法により、目的化合物(72mg 収率46%)を得た。

25 $[\alpha]_D$ +8.78(c=0.957 CHCl₃)

m. p. 105-106.5 °C

I R (K B r 法) 3500, 1744, 1493, 1431, 1361, 1253, 1187, 1079, 739 c m⁻¹

NMR (400MHz CDCl₃)

δ (p p m) 7.55(1H, s), 7.20-7.40(11H, m), 7.12(1H, t, J=7.8Hz), 6.82(1H, d, J=

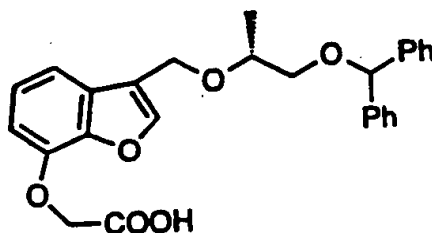
7.8Hz), 5.60 (1H, s), 4.92 (2H, s), 4.65 (2H, s), 3.7-3.8 (1H, m), 3.62 (1H, dd, J=10.0, 5.8Hz), 3.49 (1H, dd, J=10.0, 5.8Hz), 1.19 (3H, d, J=6.4Hz)

Mass (m/e) 447 (M+H)⁺

5 実施例 97

(R) - (3 - ((2 - (ジフェニルメトキシ) - 1 - メチルエトキシ) メチル) ベンゾフラン - 7 - イルオキシ) 酢酸

10



参考例 68 の 3 - ジフェニルプロパノールの代わりに (R) - 1 - ジフェ
 15 ニルメトキシ - 2 - プロパノールを用いて、参考例 68 および参考例 45 と同様
 の方法により得られる (R) - (3 - ((1 - (ジフェニルメトキシ) - 1 - メ
 チルエトキシ) メチル) ベンゾフラン - 7 - イルオキシ) 酢酸メチル (180mg) よ
 り、実施例 4 と同様の方法により目的化合物 (74mg 収率 42%) を得た。

[α]_D -11.44 (c=0.769, CHCl₃)

20 m. p. 91-92.5 °C

IR (KBr 法) 2868, 1746, 1717, 1628, 1591, 1543, 1495, 1454, 1431, 1363, 1292, 12
 61, 1203, 1154, 1096, 1048, 998, 959, 826, 783, 731 cm⁻¹

NMR (400MHz CDCl₃)

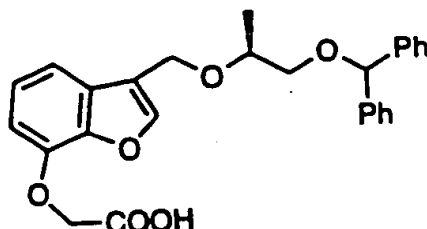
δ (ppm) 7.56 (1H, s), 7.20-7.40 (11H, m), 7.09 (1H, t, J=7.8Hz), 6.81 (1H, d, J
 25 =7.3Hz), 5.38 (1H, s), 4.90 (2H, s), 4.75 (2H, s), 3.90-3.80 (1H, m), 3.54 (1H, dd, J=10.
 0, 6.3Hz), 3.45 (1H, dd, J=10.0, 4Hz), 1.21 (3H, d, J=6.4Hz)

Mass (m/e) 446 (M⁺)

実施例 98

(S) - (3 - ((2 - (ジフェニルメトキシ) - 1 - メチルエトキシ) メチル) ベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸

5



参考例 68 の 3、3-ジフェニルプロパノールの代わりに (S) - 1-ジフェ
 10 ニルメトキシ-2-プロパノールを用いて、参考例 68 および参考例 45 と同様
 の方法により得られる (R) - (3 - ((1 - (ジフェニルメトキシ) - 1 - メ
 チルエトキシ) メチル) ベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸メチル(136mg) よ
 り、実施例 4 と同様の方法により目的化合物 (40mg 収率30%)を得た。

$[\alpha]_D^{25} +11.69$ (c=0.872 CHCl₃)

15 m. p. 89.5-92 °C

I R (K B r 法) 2868, 1746, 1717, 1628, 1591, 1543, 1495, 1454, 1431, 1363, 1292, 12
 61, 1203, 1154, 1096, 1048, 998, 959, 826, 783, 731 c m⁻¹

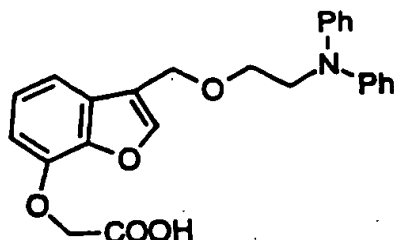
NMR (400MHz CDCl₃)

20 δ 7.56(1H, s), 7.20-7.40(11H, m), 7.09(1H, t, J=7.3Hz), 6.81(1H, d, J=7.3Hz), 5.
 38(1H, s), 4.90(2H, s), 4.75(2, s), 3.90-3.80(1H, m), 3.54(1H, dd, J=10.0, 6.3Hz), 3.
 45(1H, dd, J=10.0, 4Hz), 1.21(3H, d, J=6.4Hz)

M a s s (m/e) 446 (M⁺)

実施例 99

25 (3 - ((2 - (N, N-ジフェニルアミノ) エトキシ) メチル) ベンゾフ
 ラン-7-イルオキシ) 酢酸



5

参考例 68 の 3、3-ジフェニルプロパノールの代わりに 2-(N,N-ジフェニルアミノ)-1-エタノールを用いて、参考例 68 および参考例 45 と同様の
 10) メチル) ベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸メチル(103mg) から、実施例 4
 と同様の方法で目的化合物 (68mg, 収率68%) を得た。

m. p 109 ~110 °C (ヘキサン/酢酸エチルから再結晶)

I R (K B r 法) 2910, 2868, 1731, 1628, 1586, 1495, 1433, 1363, 1323, 1263, 1224, 11
 95, 1154, 1094, 1077, 791, 750, 733, 704 cm^{-1}

15 NMR (300MHz CDCl_3)

δ 7.50(1H, 1Hbrs), 7.27-6.80(13H, m), 4.91(2H, s), 4.63(2H, d, $J=0.8\text{Hz}$), 3.96(2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 3.72(2H, t, $J=6.3\text{Hz}$)

E I -MS m/e 417 (M^+)

元素分析

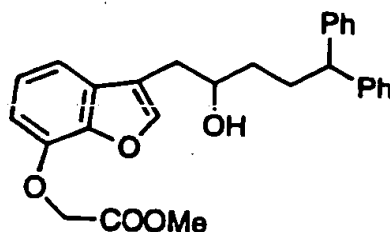
20 計算値 C : 71.93% H : 5.55% N : 3.36%

実測値 C : 71.63% H : 5.56% N : 3.69%

実施例 100

(3-(2-ヒドロキシ-5、5-ジフェニルペンチル) ベンゾフラン-7-
 25 イルオキシ) 酢酸メチル

5



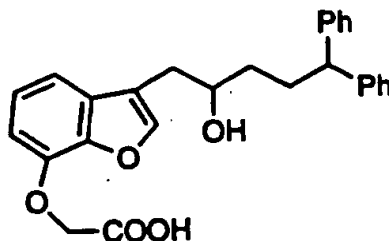
- 3-(2-(1,3-diphenylbutan-2-yl)-5-methoxybenzofuran-7-yl)propanoate (184mg) をメタノール(5ml) に溶かし、室温で攪拌した。この溶液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液(1ml) を加え、室温で攪拌した。原料の消失を確認した後、溶媒を減圧除去した。得られた残渣に水(5ml) を加え、酢酸エチル(10ml) で 3 回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過後、溶媒を減圧除去し、粗精製物を得た。得られた粗精製物を DMF (3ml) に溶かし、室温で攪拌した。この溶液に炭酸カリウム(100mg)、プロモ酢酸メチル(0.10ml)を加え、室温で攪拌した。原料の消失を確認した後、反応溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチル(10ml) で 3 回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過後、溶媒を減圧除去し、残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー (溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=3/1 ~2/1) により精製し、目的化合物(184mg, 収率100%)を得た。
- IR (液膜法) 2948, 1763, 1628, 1591, 1493, 1437, 1361, 1294, 1183, 1143, 1093, 911, 845, 783, 733, 702 cm^{-1}
- NMR (300MHz CDCl_3)
- δ 7.50-7.10 (13H, m), 6.78 (1H, dd, $J=7.2, 2.4\text{Hz}$), 4.88 (2H, s), 3.90 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 3.81 (3H, s), 2.86-2.78 (1H, m), 2.68 (1H, dd, $J=14.4, 7.5\text{Hz}$), 2.38-2.07 (2H, m), 1.60-1.40 (2H, m)
- ESI-MS m/e 444 (M^+)

実施例 101

(3-(2-(1,3-diphenylbutan-2-yl)-5-methoxybenzofuran-7-yl)propanoate)

イルオキシ) 酢酸

5



実施例 4 と同様の方法により、(3-(2-ヒドロキシ-5、5-ジフェニル
ベンチル) ベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸メチル(154mg) から目的化合物(
10 116mg, 収率78%)を得た。

m. p. 155.0 ~157.0 °C (ヘキサン/酢酸エチルから再結晶)

I R (K B r 法) 3342, 1736, 1620, 1584, 1493, 1433, 1363, 1232, 1195, 1141, 1079, 78
1, 748, 729 cm^{-1}

NMR (400MHz- CDCl_3)

15 δ 7.46 (1H, s), 7.29-7.10 (12H, m), 6.80 (1H, dd, $J=7.1, 1.7\text{Hz}$), 4.85 (2H, s), 3.94-
3.87 (2H, m), 3.42-3.41 (1H, m), 2.81 (1H, dd, $J=14.6, 4.2\text{Hz}$), 2.69 (1H, dd, $J=14.6, 8.1$
1Hz), 2.33-2.04 (3H, m), 1.57-1.49 (2H, m)

E I -MS m/e 430 (M^+)

元素分析

20 計算値 C : 75.33% H : 6.09%

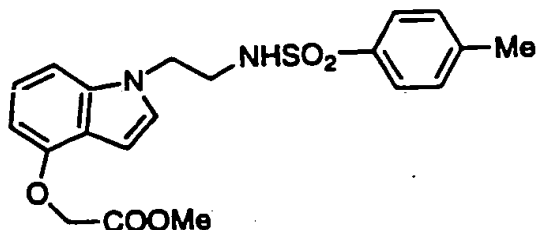
実測値 C : 75.01% H : 6.07%

実施例 102

(1-(2-(p-トルエンスルホニルアミノ)エチル)インドール-4-イ

25 ルオキシ) 酢酸メチル

5



(1-(2-アジドエチル)インドール-4-イルオキシ)酢酸メチル(297mg)
)から実施例20と同様の方法によって目的化合物(200mg 収率46%)を得た。

I R (K B r 法) 3258, 1740, 1497, 1280, 1249, 1091, 741, 547 cm^{-1}

10 NMR (90MHz CDCl_3)

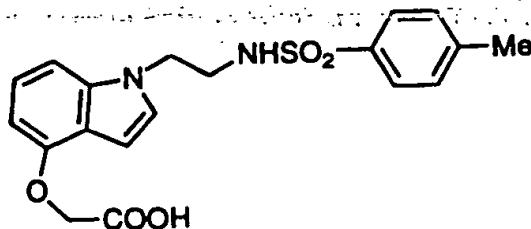
δ 7.70-7.60(2H, m), 7.40-7.20(5H, m), 7.00-6.90(1H), 6.70-6.40(2H, m), 4.78(2H, s), 4.30-4.10(2H, m), 3.81(3H, s), 3.70-3.40(2H, m), 2.41(3H, s)

E I - M S 402 (M^+).

15 実施例103

(1-(2-(p-トルエンスルホニルアミノ)エチル)インドール-4-イルオキシ)酢酸

20



実施例4と同様の方法によって(1-(2-(p-トルエンスルホニルアミノ)
 25)エチル)インドール-4-イルオキシ)酢酸メチル(149mg)から目的化合物(114mg 収率79%)を得た。

m. p. 157-158 $^{\circ}\text{C}$

I R (K B r 法) 3298, 1711, 1497, 1437, 1325, 1224, 1154, 1094, 737 cm^{-1}

NMR (400MHz CDCl_3)

δ (ppm) 12.97(1H, brs), 7.76(1H, t, $J=5.9$ Hz), 7.61(2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.33(2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.21(2H, d, $J=3.4$ Hz), 7.00(1H, d, $J=2.2$ Hz), 6.99(1H, s), 6.43(1H, d, $J=3.4$ Hz), 4.75(2H, s), 3.04(2H, q, $J=6.4$ Hz), 2.36(3H, s)

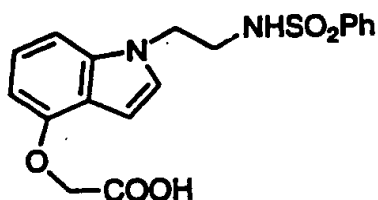
EI-MS 388 (M^+)

5

実施例 104

(1-(2-(フェニルスルホニルアミノ)エチル)インドール-4-イルオキシ)酢酸

10



15

実施例 20 と同様の方法によってえることができる (1-(2-(フェニルスルホニルアミノ)エチル)インドール-4-イルオキシ)酢酸メチル(141mg)より、実施例 4 と同様の方法により目的化合物(105mg 収率77%)を得た。

NMR (400MHz DMSO- d_6)

δ (ppm) 12.98(1H, brs), 7.86(1H, t, $J=5.9$ Hz), 7.77-7.70(2H), 7.66-7.50(3H, m), 7.21(1H, d, $J=2.9$ Hz), 7.00(2H, d, $J=4.9$ Hz), 6.43(1H, d, $J=2.9$ Hz), 6.40(1H, t, $J=4.4$ Hz), 4.75(2H, s), 4.20(2H, t, $J=6.4$ Hz), 3.10-3.04(2H, m)

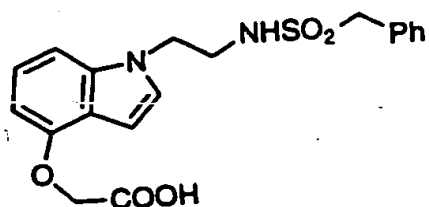
20

EI-MS 374 (M^+)

実施例 105

(1-(2-(ベンジルスルホニルアミノ)エチル)インドール-4-イルオキシ)酢酸

25



5

実施例 20 と同様の方法によって得ることができる (1 - (2 - (ベンジルスルホニルアミノ) エチル) インドール - 4 - イルオキシ) 酢酸メチル (114mg) から、実施例 4 と同様の方法により目的化合物 (72mg 収率 65%) を得た。

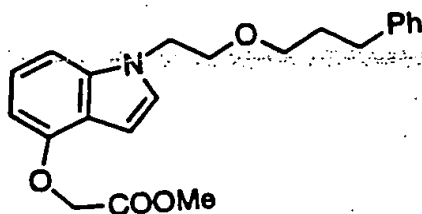
NMR (400MHz DMSO-d₆)

10 δ (ppm) 12.96 (1H, brs), 7.40-7.25 (5H, m), 7.25 (1H, d, J=3.4Hz), 7.10-7.00 (2H, m), 6.46 (1H, d, J=2.9Hz), 6.41 (1H, dd, J=6.3, 1.4Hz), 4.75 (2H, s), 4.25 (2H, s), 4.18 (2H, t, J=6.6Hz), 3.22 (2H, q, J=6.3Hz)

EI-MS 388 (M⁺)

15 実施例 106

(1 - (2 - (3-フェニルプロピルオキシ) エチル) インドール - 4 - イルオキシ) 酢酸メチル



20

参考例 17 と同様の方法によって 1 - (2 - (3-フェニルプロピルオキシ) エチル) - 4 - ヒドロキシインドール (180mg) から目的化合物 (196mg 収率 88%) を得た。

25

IR (液膜法) 2952, 1742, 1497, 1212, 1106, 739 cm⁻¹

NMR (400MHz CDCl₃)

δ (ppm) 7.30-6.90 (8H, m), 6.66 (1H, d), 6.41 (1H, dd, J=5.9, 2.3Hz), 4.78 (2H, s), 4.26 (2H, t, J=5Hz), 3.78 (3H, s), 3.69 (2H, t, J=5.5Hz), 3.34 (2H, t, J=6.3Hz), 2.58

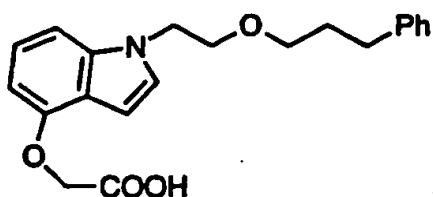
(2H, t, J=7.6Hz), 2.00-1.50 (2H, m)

E I - MS 367 (M^+)

実施例 107

5 (1 - (2 - (3 - フェニルプロピルオキシ) エチル) インドール - 4 - イル
オキシ) 酢酸

10



実施例 4 と同様の方法により (1 - (2 - (3 - フェニルプロポキシ) エチル
) インドール - 4 - イルオキシ) 酢酸メチル (196mg) から目的化合物 (152mg 収
率81%) を得た。

15 m. p. 89.5-91.0 °C (ヘキサン/酢酸エチルから再結晶)

I R (K B r 法) 2944, 2886, 1713, 1497, 1228, 1123, 1106, 893, 735, cm^{-1}

NMR (400MHz CDCl_3)

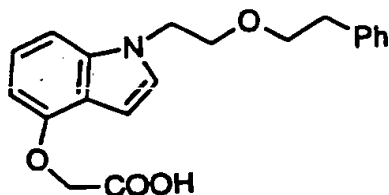
δ (ppm) 7.26-7.00 (8H, m), 6.64 (1H, d, J=0.7Hz), 6.50-6.45 (1H, m), 4.81 (2H, s
, 4.28 (2H, t, J=5.5Hz), 3.72 (2H, t, J=5.5Hz), 3.35 (2H, t, J=6.2Hz), 2.58 (2H, t, J=7.

20 7Hz), 1.82 (2H, tt, J=7.7. 6.7Hz)

E I - MS 353 (M^+)

実施例 108

(1 - (2 - (2 - フェニルエトキシ) エチル) インドール - 4 - イルオキシ
25) 酢酸



5

1 - (2 - (2 - フェニルエトキシ)) エチル - 4 - ヒドロキシインドール (201mg) より、参考例 17 と同様の方法により得ることができる (1 - (2 - (2 - フェニルエトキシ) エチル) インドール - 4 - イルオキシ) 酢酸メチル (214mg) から、実施例 4 と同様の方法により目的化合物 (119mg 収率 58%) を得た。

10 m. p. 76-78 °C (ヘキサン/酢酸エチルから再結晶)

I R (K B r 法) 2868, 1711, 1497, 1454, 1357, 1226, 1104, 891, 77735, 694, 619 c m
- 1

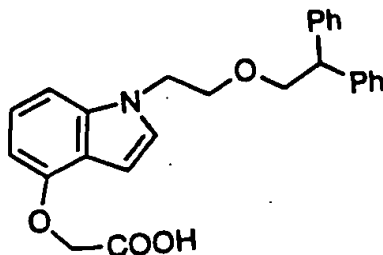
NMR (400MHz CDCl₃)

δ (p p m) - 7.30-7.02 (8H, m), 6.60 (1H, d, J=3.9Hz), 6.47 (1H, d=7.3Hz), 4.83 (2H,
15 s), 4.25 (1H, t, J=5.6Hz), 3.74 (2H, t, J=5.6Hz), 3.8 (1H, t, J=6.8Hz), 2.81 (2H, t, J=6.8
Hz)

E I - M S 339 (M⁺)

実施例 109

20 (1 - (2 - (2, 2 - ジフェニルエトキシ) エチル) インドール - 4 - イル
オキシ) 酢酸



25

参考例 17 と同様に 1 - (2 - (2, 2 - ジフェニルエトキシ) エチル) - 4 - ヒドロキシインドールより得ることができる (1 - (2 - (2, 2 - ジフェニル

ルエトキシ) エチル) インドール-4-イルオキシ) 酢酸メチル(204mg) から、
実施例4と同様の方法により目的化合物(150mg 収率76%)を得た。

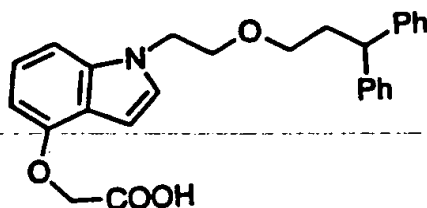
NMR (400MHz CDCl₃)

5 δ (ppm) 7.30-7.10(8H, m), 7.07(1H, t, J=8.1Hz), 6.96(1H, d=8.6Hz), 6.90(1H, d, J=2.9Hz), 6.60-6.50(1H, m), 6.45(1H, d, J=7.8Hz), 4.82(2H, s), 4.15-4.23(3H, m), 3.90(2H, d, J=7.3Hz), 3.75' 2H, t, J=5.6Hz)

E I - M S 415 (M⁺)

実施例110

10 (1-(2-(3, 3-ジフェニルプロピルオキシ) エチル) インドール-4-イルオキシ) 酢酸



15

参考例17と同様に1-(2-(3, 3-ジフェニルプロピルオキシ) エチル)
(1-(2-(3, 3-ジフェニルプロピルオキシ) エチル) インドール-4-イルオキシ) 酢酸メチル(88
20 mg)より、実施例4と同様の方法により目的化合物(40mg 収率47%)を得た。

m. p. 107-109 °C (ヘキサン/酢酸エチルから再結晶)

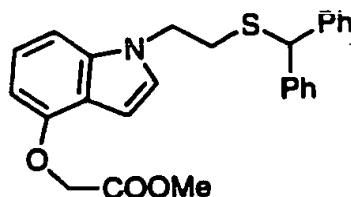
I R (K B r 法) 1742, 1574, 1497, 1433, 1373, 1354, 1251, 1127, 1106, 739, 698, 538
cm⁻¹

NMR (400MHz CDCl₃)

25 δ (ppm) 7.24-7.02(13H, m), 6.66-6.64(1H, m), 6.50(1H, d, J=6.8Hz), 4.82(2H, s), 4.25(2H, t, J=5.4Hz), 3.92(1H, t, J=8.0Hz), 3.4(2H, t, J=5.4Hz), 3.26(2H, t, J=6.2Hz), 2.20(2H, dt, J=8.0, 6.2Hz) M a s s (m/e) 429 (M⁺)

実施例111

(1 - (2 - (ジフェニルメチルチオ) エチル) インドール - 4 - イルオキシ
酢酸メチル



5

実施例 70 と同様の方法によって (1 - (2 - ヒドロキシエチル) インドール
- 4 - イルオキシ) 酢酸メチル (96mg) から目的化合物 (122mg, 収率 73%) を得た。

10 I R (液膜法) 1763, 1717, 1700, 1686, 1655, 1618, 1560, 1543, 1508, 1495, 1437, 1375,
1210, 1096, 737, 704 cm^{-1}

NMR (300MHz CDCl_3)

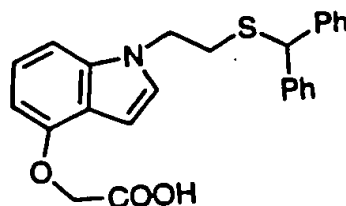
δ 7.30-7.14 (10H, m), 7.06-7.00 (2H, m), 6.77 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 6.70 (1H, dd, $J=3.3$,
0.6Hz), 6.43 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 4.80 (2H, s), 4.60-4.50 (1H, s), 4.21 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 3.

15 79 (3H, s), 2.74 (2H, d, $J=6.9\text{Hz}$)

E I - MS m/e 431 (M^+)

実施例 112

(1 - (2 - (ジフェニルメチルチオ) エチル) インドール - 4 - イルオキシ
20) 酢酸



25

実施例 4 と同様の方法により (1 - (2 - (ジフェニルメチルチオ) エチル)
インドール - 4 - イルオキシ) 酢酸メチル (122mg) から目的化合物 (103mg, 収率 8
7%) を得た。

m. p. 163.0 ~ 165.0 $^{\circ}\text{C}$ (ヘキサン/酢酸エチルから再結晶)

I R (K B r. 法) 2562, 1744, 1578, 1495, 1433, 1357, 1245, 1207, 1133, 1096, 739, 702
c m⁻¹

NMR (400MHz CDCl₃)

δ 7.29-7.18 (10H, m), 7.04 (1H, t, J=8.1Hz), 7.01 (1H, d, J=3.4Hz), 6.80 (1H, d, J=7.8Hz), 6.66 (1H, d, J=3.0Hz), 6.47 (1H, d, J=7.8Hz), 4.83 (2H, s), 4.63 (1H, s), 4.21 (2H, t, J=7.1Hz), 2.75 (2H, t, J=7.1Hz)

E I - M S m/e 419 (M⁺)

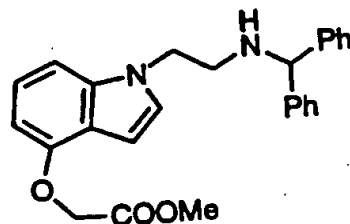
元素分析

計算値	C : 71.92%	H : 5.55%	N : 3.35%	S : 7.68%
10 実測値	C : 71.78%	H : 5.69%	N : 3.47%	S : 7.68%

実施例 113

(1 - (2 - (N - (ジフェニルメチル) アミノ) エチル) インドール - 4 -
イルオキシ) - 酢酸メチル

15



20

アルゴン雰囲気下、(1 - (2 - (アジド) エチル) インドール - 4 - イルオキシ) 酢酸メチル (432mg) をエタノール (10ml)、THF (1ml) の混合溶媒に溶かし、室温で攪拌した。この溶液に、5% Pd/C (68mg) を加え、反応容器を水素で置換した。原料の消失を確認した後、反応容器をアルゴンで置換した。セライト濾過で固体を濾別後、溶媒を減圧除去し、粗精製物 (362mg) を得た。アルゴン
25 雰囲気下、粗精製物 (40mg) をアセトニトリルに溶かし、室温で攪拌した。この溶液に、炭酸カリウム (24mg)、ジフェニルメチルブロマイド (48mg) を加え、室温で攪拌した。原料の消失を確認した後、反応溶液に pH 7 リン酸バッファー (2ml)、水 (5ml) を加え、酢酸エチル (10ml) で 3 回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過後、溶媒を減圧

除去し、残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝3/1）により精製して目的化合物(23mg, 収率32%)を得た。

I R（液膜法） 3062, 2930, 1763, 1740, 1615, 1580, 1495, 1452, 1354, 1284, 1210, 1154, 1100, 1029, 739, 704 cm^{-1}

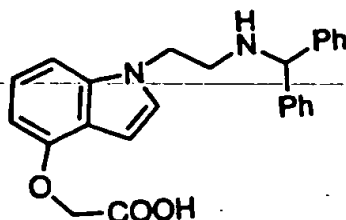
5 NMR (300MHz CDCl_3)

δ 7.31-6.97 (13H, m), 6.67-6.65 (1H, m), 6.41 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 4.79 (2H, s), 4.74 (1H, s), 4.24 (2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 3.80 (3H, s), 2.98 (2H, t, $J=6.1\text{Hz}$)

E I - MS m/e 414 (M^+)

10 実施例 114

(1 - (2 - (N - (ジフェニルメチル) アミノ) エチル) インドール-4 - イルオキシ) 酢酸



15

(1 - (2 - (N - (ジフェニルメチル) アミノ) エチル) インドール-4 - イルオキシ) 酢酸メチル(99mg)をエタノール(5ml)、THF(2ml)の混合溶媒に
20 溶かし、室温で攪拌した。この溶液に1N水酸化ナトリウム溶液を加え、室温で攪拌した。原料の消失を確認した後、溶媒を減圧除去した。残渣に水(5ml)を加えた後、1規定の塩酸を加え、中和した。析出した固体を遠心分離をして集め、水で2回、メタノールで2回洗浄した。減圧下固体を乾燥し、目的化合物(58mg, 収率61%)を得た。

25 m. p. 213.0 ~ 215.0 $^{\circ}\text{C}$

I R (K B r 法) 1582, 1495, 1454, 1410, 1267, 1234, 1079, 741, 702, 563, 453, 422 cm^{-1}

NMR (400MHz DMSO-d_6)

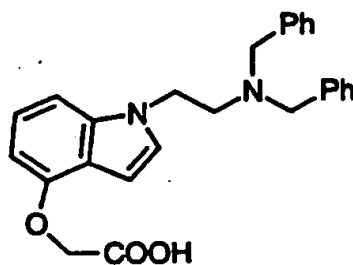
δ 7.32-7.14 (11H, m), 7.13-6.96 (2H, m), 6.44 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 6.37 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$),

4.78 (1H, s), 4.73 (2H, s), 4.24 (2H, t, J=6.3Hz), 2.76 (2H, t, J=6.3Hz)

E I-MS m/e 400 (M^+)

実施例 115

5 (1-(2-(N,N-ジベンジルアミノ)エチル)インドール-4-イルオキシ)酢酸



10

実施例 113 のジフェニルメチルブロマイドの代わりにベンジルブロマイドを用いることによって得ることができる (1-(2-(N,N-ジベンジルアミノ)エチル)インドール-4-イルオキシ)酢酸メチル(189mg) から、実施例 4 と同様の方法を用いて目的化合物(187mg, 収率100%)を得た。

m. p. 83.0~85.0°C (ヘキサン/酢酸エチルから再結晶)

I R (K B r 法) 2924, 1721, 1580, 1495, 1450, 1359, 1232, 1123, 1083, 1029, 737, 700, cm^{-1} .

20 NMR (400MHz CDCl_3)

δ 7.40-7.15(10H, m), 6.94(1H, t, J=8.1Hz), 6.87(1H, d, J=3.3Hz), 6.63(1H, d, J=8.4Hz), 6.56(1H, dd, J=3.3, 0.9Hz), 6.43(1H, d, J=7.5Hz), 4.80(2H, s), 4.10-4.00(2H, m), 3.85-3.60(4H, m), 3.00-2.80(2H, m)

E I-MS m/e 414 (M^+)

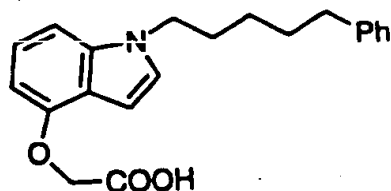
25 元素分析

計算値 C : 75.34% H : 6.32% N : 6.76%

実測値 C : 75.12% H : 6.38% N : 7.05%

実施例 116

(1 - (5 - フェニルペンチル) インドール - 4 - イルオキシ) 酢酸



5

参考例 17 と同様に 1 - (5 - フェニルペンチル) - 4 - ヒドロキシインドールから得ることができる (1 - (5 - フェニルペンチル) インドール - 4 - イルオキシ) 酢酸メチル (170mg) から、実施例 4 と同様の方法により目的化合物 (112mg 収率 69%) を得た。

10

m. p. 109-110 °C (ヘキサン/酢酸エチルから再結晶)

I R (K B r 法) 2932, 1748, 1711, 1574, 1499, 1247, 1093, 913, 735 cm^{-1}

NMR (400MHz CDCl_3)

δ (ppm) 7.33-6.95 (8H, m), 6.61 (1H, d, $J=2.9\text{Hz}$), 6.46 (1H, d, $J=7.4$), 4.82 (2H, s), 4.08 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.58 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 1.85 (2H, quint, $J=6.8\text{Hz}$), 1.68-1.59 (2H, m)

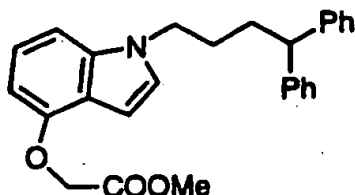
15

E I - MS 337 (M^+)

実施例 117

(1-(4,4-ジフェニルブチル)インドール-4-イルオキシ)酢酸メチル

5



参考例 17 と同様の方法により、1-(4,4-ジフェニルブチル)-4-ヒ
10 ドロキシインドール(56mg)から目的化合物(60mg, 収率88%)を得た。

I R (液膜法) 2938, 1763, 1576, 1560, 1497, 1437, 1375, 1212, 1093, 737, 704 cm^{-1}

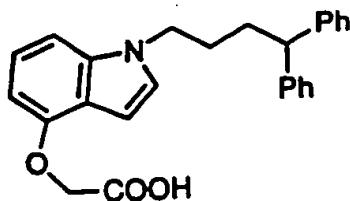
NMR (300MHz CDCl_3)

15 δ 7.27-7.13 (10H, m), 7.05 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.97 (1H, d, $J=3.3\text{Hz}$), 6.91 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.64 (1H, d, $J=3.3\text{Hz}$), 6.40 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 4.79 (2H, s), 4.08 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.84 (1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 3.80 (3H, s), 2.09-2.01 (2H, m), 1.86-1.75 (2H, m)

E I-MS m/e 413 (M^+)

実施例 118

20 (1-(4,4-ジフェニルブチル)インドール-4-イルオキシ)酢酸



25

実施例 4 と同様の方法により、(1-(4,4-ジフェニルブチル)インドール-4-イルオキシ)酢酸エチル(73mg)から目的化合物(67mg)を得た。

m. p. 123.0 ~ 125.5 $^{\circ}\text{C}$ (ヘキサン/酢酸エチルから再結晶)

I R (KBr 法) 2928, 1740, 1715, 1618, 1495, 1446, 1423, 1379, 1313, 1247, 1137, 10

91, 781, 741, 700, 667 cm^{-1}

NMR (300MHz CDCl_3)

δ 7.28-7.05 (11H, m), 6.99 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 6.95 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 6.60 (1H, dd, $J=3.0, 0.9\text{Hz}$), 6.46 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 4.82 (2H, s), 4.10 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 3.85 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 2.10-2.01 (2H, m), 1.86-1.76 (2H, m)

EI-MS m/e 399 (M^+)

元素分析

計算値 C : 78.17% H : 6.31% N : 3.51%

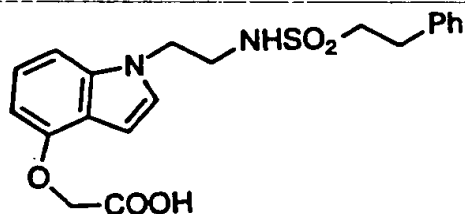
実測値 C : 76.97% H : 6.35% S : 3.84%

10

実施例 119

(1 - (2 - (2 - フェニルエチルスルホニルアミノ) エチル) インドール-4 - イルオキシ) 酢酸

15



実施例 20 と同様の方法によって得ることができる (1 - (2 - (2 - フェニルエチルスルホニルアミノ) エチル) インドール-4 - イルオキシ) 酢酸メチル (211mg) より、実施例 4 と同様の方法により目的化合物 (115mg 収率 56%) を得た。
m. p. 167-168.5 $^{\circ}\text{C}$ (ヘキサン/酢酸エチルから再結晶)

NMR (400MHz DMSO-d_6)

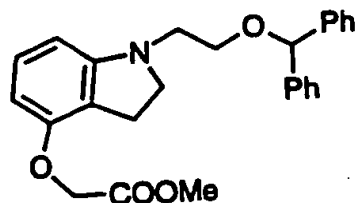
δ (ppm) 12.97 (1H, brs), 7.40-7.00 (8H, m), 6.46-6.41 (2H, m), 7.3 (2H, s), 4.24 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 3.24-3.40 (4H, m), 3.16-3.05 (2H, m), 2.86-2.76 (2H, m)

EI-MS 402 (M^+)

実施例 120

(1 - (2 - (ジフェニルメトキシ) エチル) インドリン-4 - イルオキシ)

酢酸メチル



5

アルゴン雰囲気下、DMF (15ml) 中の 1 - (2 - (ジフェニルメトキシ) エチル) - 4 - ヒドロキシインドリン (855mg) に *t*-ブトキシカリウム (586mg)、ブ
 10 10 モ酢酸メチル (2.50ml) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合液に飽和 NH
 4 Cl 水溶液 (5ml) を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。得られた
 有機層を飽和で洗浄した後硫酸ナトリウムで乾燥した。固体を濾別後、減圧下溶
 媒を除去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し
 目的化合物 (571mg 収率 55%) を得た。

IR (液膜法) 2856, 1763, 1618, 1508, 1437, 1209, 1102, 745, 704 cm^{-1}

15 NMR (90MHz CDCl_3)

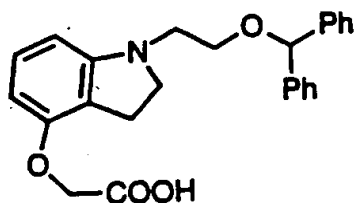
δ (ppm) 7.40-7.10 (10H, m), 7.10-6.80 (1H, m), 6.20-6.00 (2H, m), 5.38 (1H, s),
 4.63 (2H, s), 3.78 (3H, s), 3.20-3.70 (6H, m), 3.10-2.80 (2H, m)

EI-MS 417 (M^+)

20 実施例 121

(1 - (2 - (ジフェニルメトキシ) エチル) インドリン - 4 - イルオキシ)

酢酸



25

実施例 4 と同様の方法により (1 - (2 - (ジフェニルメトキシ) エチル) イ
 ンドリン - 4 - イルオキシ) 酢酸メチル (571mg) から目的化合物 (406mg 収率 74%)

)を得た。

m. p. 109-111 °C (ヘキサン/酢酸エチルから再結晶)

I R (K B r 法) 3500, 2852, 1742, 1620, 1491, 1261, 1239, 1102, 756, 704 cm^{-1}

NMR (400MHz CDCl_3)

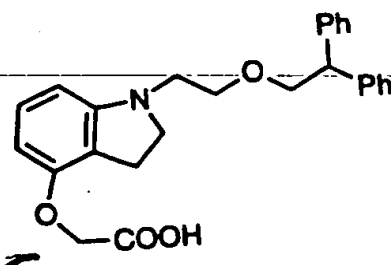
5 δ (p p m) 7.38-7.20 (10H, m), 7.00 (1H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 6.19 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 5.38 (1H, s), 4.66 (2H, s), 3.65 (2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 3.49 (2H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 3.35 (2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 2.98 (2H, $J=8.5\text{Hz}$)

E I - M S 403 (M^+)

10 実施例 122

(1 - (2 - (2, 2-ジフェニルエトキシ) エチル) インドリン-4-イル
オキシ) 酢酸

15



実施例 120 と同様に 1 - (2 - (2, 2-ジフェニルエトキシ) エチル) イ
20 -4-ヒドロキシインドリンより得ることのできる、(1 - (2 - (2, 2-ジ
フェニルエトキシ) エチル) インドリン-4-イルオキシ) 酢酸メチル (108mg) か
ら、実施例 4 と同様の方法により目的化合物 (100mg 収率 96%) を得た。

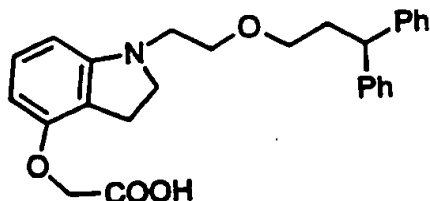
NMR (400MHz CDCl_3)

25 δ (p p m) 7.31-7.10 (10H, m), 6.91 (1H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 6.10-6.05 (2H, m), 4.52 (2H, s), 4.26 (1H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.98 (2H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 3.1 (2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 3.21 (2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 3.15 (2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 2.82 (1H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 2.60-1.40 (1H, brs)

実施例 123

(1 - (2 - (3, 3-ジフェニルプロピルオキシ) エチル) インドリン-4

—イルオキシ) 酢酸



5

実施例 120 と同様に 1-(2-(3,3-ジフェニルプロピルオキシ)エチル-4-ヒドロキシインドリンより得ることのできる (1-(2-(3,3-ジフェニルプロピルオキシ)エチル)インドリン-4-イルオキシ)酢酸メチル (53
10 3mg) から、実施例 4 と同様の方法により目的化合物 (461mg 収率 89%) を得た。

NMR (400MHz CDCl₃)

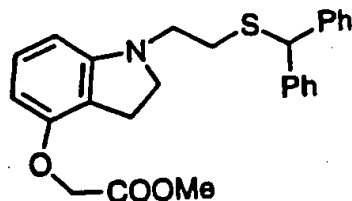
δ (ppm) 7.31-7.11 (10H, m), 7.04-6.99 (1H, m), 6.21 (1H, d, J=7.8Hz), 6.14 (1H, d, J=8.3Hz), 4.66 (2H, s), 4.12-4.07 (1H, m), 3.55 (2H, t, J=5.9Hz), 3.47 (2H, t, J=8.6Hz), 3.38 (2H, t, J=6.4Hz), 3.24 (2H, t, J=5.9Hz), 2.99 (2H, t, J=8.6Hz), 2.35-2.25 (2H,

15 m)

実施例 124

(1-(2-(ジフェニルメチルチオ)エチル)インドリン-4-イルオキシ)酢酸メチル

20



25 実施例 70 と同様の方法により、(1-(2-ヒドロキシエチル)インドリン-4-イルオキシ)酢酸メチル (151mg) から目的化合物 (219mg, 収率 84%) を得た。

I R (液膜法) 2956, 1763, 1742, 1618, 1597, 1485, 1466, 1452, 1294, 1270, 1207, 1156, 1106, 1031, 1004, 924, 845, 787, 752, 702, 629, 586 cm⁻¹

NMR (300MHz CDCl₃)

δ 7.46-7.20 (10H, m), 6.94 (1H, t, $J=8.1$ Hz), 6.08 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 5.98 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 5.25 (1H, s), 3.78 (3H, s), 3.31 (2H, t, $J=8.6$ Hz), 3.23 (2H, dd, $J=8.7, 7.5$ Hz), 2.96 (2H, t, $J=8.6$ Hz), 2.60 (2H, dd, $J=7.5, 6.0$ Hz)

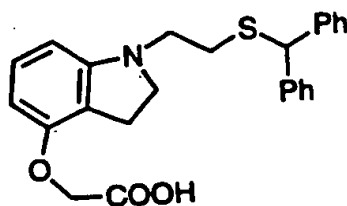
EI-MS m/e 433 (M^+)

5

実施例 125

(1-(2-(ジフェニルメチルチオ)エチル)インドリン-4-イルオキシ) 酢酸

10



実施例 4 と同様の方法により、(1-(2-(ジフェニルメチルチオ)エチル)

15) インドリン-4-イルオキシ) 酢酸メチル (216mg) から目的化合物 (181mg, 収率 87%) を得た。

m. p. 158.0 ~ 161.5 °C (ヘキサン/酢酸エチルから再結晶)

IR (KBr 法) 2786, 2592, 1744, 1711, 1620, 1485, 1452, 1431, 1352, 1251, 1224, 1154, 1108, 917, 752, 704 cm^{-1}

20 NMR (400MHz $CDCl_3$)

δ 7.45-7.21 (10H, m), 6.96 (1H, t, $J=8.1$ Hz), 6.12 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 6.00 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 5.25 (1H, s), 4.64 (2H, s), 3.33 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 3.22 (2H, t, $J=5.5$ Hz), 2.95 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 2.62-2.57 (2H, m) EI-MS m/e 419 (M^+)

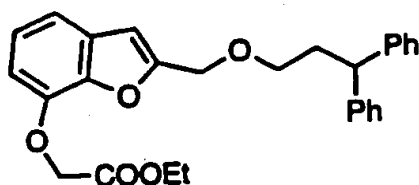
元素分析

25 計算値 C : 71.57% H : 6.01% N : 3.34% S : 7.64%
 実測値 C : 71.21% H : 6.01% N : 3.49% S : 7.66%

実施例 126

(2-(3,3-ジフェニルプロピルオキシ)メチル)ベンゾフラン-7-

イルオキシ) 酢酸エチル



5

参考例 17 と同様の方法によって 2- (3, 3-ジフェニルプロピルオキシ) メチルー 7-ヒドロキシベンゾフラン (200mg) から目的化合物 (235mg, 収率95%) を得た。

10 I R (液膜法) 3062, 3030, 2982, 2940, 2868, 1953, 1889, 1763, 1626, 1591, 1493, 1437, 1379, 1330, 1296, 1191, 1139, 1116, 1062, 1031, 940, 855, 816, 775, 752, 733, 702, 630, 617, 514, 451 cm^{-1}

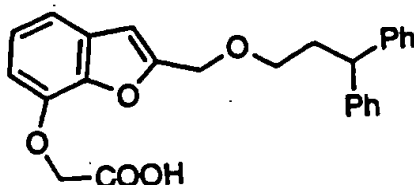
NMR (90MHz CDCl_3)

15 δ 7.26-7.06 (12H, m), 6.75 (1H, dd, $J=6.4, 2.6\text{Hz}$), 6.59 (1H, s), 4.85 (2H, s), 4.54 (2H, s), 4.27 (2H, q, $J=7.0, 7.3\text{Hz}$), 4.15 (1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 3.47 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 2.35 (2H, dt, $J=6.3, 7.7\text{Hz}$), 1.27 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$)

E I-MS m/e 444 (M^+)

実施例 12.7

20 (2- (3, 3-ジフェニルプロピルオキシ) メチルー 7-ヒドロキシ) 酢酸エチル



25

実施例 4 と同様の方法によって (2- (3, 3-ジフェニルプロピルオキシ) メチルー 7-ヒドロキシ) 酢酸エチル (230mg) から目的化合物 (208mg, 収率97%) を得た。

m. p. 116-118 °C (酢酸エチル/n-ヘキサンから再結晶)

I R (K B r 法) 3062, 3030, 2922, 2866, 1750, 1493, 1456, 1427, 1361, 1332, 1296, 1251, 1201, 1118, 1058, 940, 777, 733, 706, 629, 538 cm⁻¹

NMR (400MHz CDCl₃)

5 δ 7.24-7.10 (12H, m), 6.78 (1H, dd, J=7.8, 1.0Hz), 6.59 (1H, s), 4.87 (2H, s), 4.52 (2H, s), 4.13 (1H, t, J=7.8Hz), 4.2-3.3 (1H, br), 3.46 (2H, t, J=6.4Hz), 2.34 (2H, dt, J=6.4, 7.8Hz)

E I -MS m/e 416 (M⁺)

高分解能質量分析

10 計算値 (C₂₆H₂₄O₅ M⁺) : 416.1624
実測値 : 416.1637

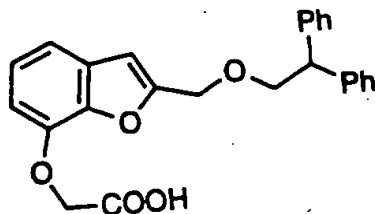
元素分析

	計算値 (C ₂₆ H ₂₄ O ₅ として)	実測値
15 C :	74.98	74.73
H :	5.81	5.82

実施例 1 2 8

(2 - ((2, 2 - ジフェニルエトキシ) メチル) ベンゾフラン - 7 - イルオキシ) 酢酸

20



25

参考例 1 7 及び実施例 4 と同様の方法により 2 - (2, 2 - ジフェニルエトキシ) メチル - 7 - ヒドロキシベンゾフラン (150mg) から目的化合物 (178mg、収率 97%) を得た。

m. p. 141-142 °C (酢酸エチル/n-ヘキサンから再結晶)

I R (K B r 法) 3028, 2890, 1740, 1626, 1603, 1586, 1493, 1454, 1429, 1371, 1296, 1261, 1197, 1141, 1116, 1087, 1013, 953, 928, 853, 830, 791, 779, 739, 700, 630, 561, 472 cm^{-1}

NMR (400MHz CDCl_3)

5 δ 7.28-7.16 (1H, m), 7.11 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 6.77 (1H, dd, $J=7.8, 1\text{Hz}$), 6.57 (1H, s), 4.86 (2H, s), 4.62 (2H, s), 4.5-3.6 (1H, br), 4.31 (1H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 4.06 (2H, d, $J=7.3\text{Hz}$)

E I -MS m/e 402 (M^+)

高分解能質量分析

10 計算値 ($\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{O}_5 \text{M}^+$) : 402.1467

実測値 : 402.1468

元素分析

計算値 ($\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{O}_5$ として) 実測値

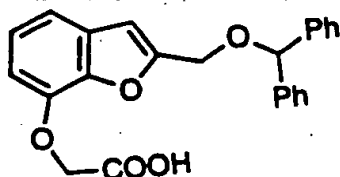
C : 74.61 74.28

15 H : 5.52 5.51

実施例 1 2 9

(2 - (ジフェニルメトキシメチル) ベンゾフラン-7-イルオキシ) 酢酸

20



25 参考例 1 7 及び実施例 4 と同様の方法によって 2 - (ジフェニルメトキシメチル) - 7 - ヒドロキシベンゾフラン (192mg) から目的化合物 (202mg、収率 95%) を得た。

m. p. 98-99 $^{\circ}\text{C}$ (酢酸エチル / n-ヘキサンから再結晶)

I R (K B r 法) 3030, 2926, 1744, 1626, 1591, 1493, 1441, 1394, 1301, 1249, 1199, 1120, 1089, 1067, 1011, 942, 855, 806, 766, 735, 702, 634, 501, 464, 418 cm^{-1}

NMR (400MHz CDCl₃)

δ 7.39-7.20 (11H, m), 7.12 (1H, t, J=7.8Hz), 6.79 (1H, dd, J=7.8, 1Hz), 6.69 (1H, s),
5.53 (1H, s), 4.69 (2H, s), 4.64 (2H, s), 4.6-3.4 (1Hrs)

E I -MS m/e 488 (M⁺)

5 高分解能質量分析

計算値 (C₂₄H₂₀O₅ M⁺) : 388.1311

実測値 : 388.1331

元素分析

計算値 (C₂₄H₂₀O₅ として) 実測値

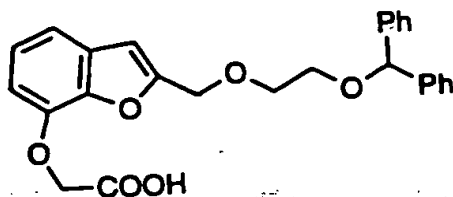
10 C : 74.21 74.17

H : 5.81 5.82

実施例 130

(2-(2-ジフェニルメトキシエトキシメチル)ベンゾフラン-7-イルオ

15 キシ) 酢酸



20

2-(2-クロロメチル)-7-メトキシベンゾフランから参考例68及び参考例45と同様の方法により得ることができる2-(2-ジフェニルメトキシエトキシメチル)-ベンゾフラン-7-イルオキシ酢酸エチル(298mg)から、実施例4と同様の方法により目的化合物(256mg, 収率91%)を得た。

25 m. p. 102.0 ~ 103.0 °C (ヘキサン/酢酸エチルから再結晶)

I R (K B r 法) 2922, 2866, 1742, 1717, 1493, 1296, 1259, 1197, 1108, 743, 700 c m⁻¹

1

NMR (400MHz CDCl₃)

δ 7.16-7.38 (11H, m), 7.11 (1H, t, J=7.8Hz), 6.78 (1H, d, J=7.8Hz), 6.67 (1H, s), 5.

4.2 (1H, s), 4.86 (2H, s), 4.68 (2H, s), 3.72-3.81 (2H, m), 3.61-3.71 (2H, m)

FAB-MS m/e 431 ($(M-H)^-$)

元素分析

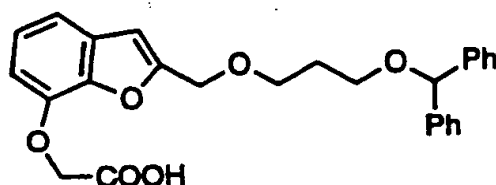
計算値 C : 72.21% H : 5.59%

5 実測値 C : 71.89% H : 5.56%

実施例 131

(2-(3-ジフェニルメトキシプロポキシメチル)ベンゾフラン-7-イル
オキシ)酢酸

10



2-(2-クロロメチル)-7-メトキシベンゾフランから参考例 6.8 及び参

15 考例 45 と同様の方法により得ることができる (2-(3-ジフェニルメトキシ
プロポキシメチル)ベンゾフラン-7-イルオキシ)酢酸エチル (246mg) から、
実施例 4 と同様の方法により目的化合物 (186mg, 収率 81%) を得た。

m. p. 78.5~79.5°C (ヘキサン/酢酸エチルから再結晶)

IR (KBr 法) 3064, 2962, 2952, 2926, 2910, 2868, 1748, 1586, 1493, 1456, 1429, 13

20 69, 1313, 1292, 1259, 1197, 1139, 1118, 1093, 1071, 1040, 932, 828, 779, 746, 737, 729, 7
02 cm^{-1}

NMR (400MHz $CDCl_3$)

δ 7.19-7.34 (10H, m), 7.19 (1H, dd, $J=7.8, 1.0$ Hz), 7.11 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 6.77 (1H,
dd, $J=7.8, 1.0$ Hz), 6.65 (1H, s), 5.33 (1H, s), 4.86 (2H, s), 4.58 (2H, s), 3.69 (2H, t, $J=6.$

25 4Hz), 3.57 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 1.94 (2H, quint, $J=6.4$ Hz)

FAB-MS m/e 446 ($(M-H)^-$)

元素分析

計算値 C : 72.63% H : 5.87%

実測値 C : 72.40% H : 5.91%

実施例 1 3 2

血小板凝集抑制作用 1

ヒト肘正中静脈より採血した血液を800rpm 10 分間遠心し、上部を多血小板血
漿 (PRP) として採取する。PRPを小試験管に分注し、TXA₂作用薬U-466
5 19 添加し (最終濃度1~4 μ M), 血小板凝集を誘発させ、その大きさを血小板
凝集測定装置 (ヘマトレーサー1、二光バイオサイエンス) により濁度の変化と
して測定する。化合物はU-46619 添加の1分前に加え、凝集を50%抑制する濃度
をIC₅₀値として計算する。

10 本方法で本発明の化合物の活性を評価した結果を表1にまとめて示す。

【表 1】

実施例番号	血小板凝集抑制作用 IC ₅₀ (μ M)
4	1.1
8	1.0
9	0.3
13	7.2
15	1.0
16	0.5
17	0.14
19	1.4
24	0.088
25	0.14
31	0.44
32	1.6
33	1.1
35	4.5
43	4.0
48	4.8

実施例番号	血小板凝集抑制作用 IC ₅₀ (μ M)
59	0.33
68	0.9
81	0.64
83	0.46
85	0.62
88	0.51
94	0.71
97	1.6
101	1.5
103	1.3
104	5.1
112	0.84
118	1.7
122	1.4
125	0.72
130	18

(表 1)

実施例 133

25 血小板凝集抑制作用 2

ヒト肘正中静脈より採血した血液を800rpm 10 分間遠心し、上部を多血小板血漿 (PRP) として採取する。PRPを小試験管に分注し、ADPを添加し (最終濃度 1~3 μ M), 血小板凝集を誘発させ、その大きさを血小板凝集測定装置 (ヘマトレーサー 1、二光バイオサイエンス) により濁度の変化として測定する。

化合物はADP添加の1分前に加え、凝集を50%抑制する濃度をIC₅₀値として計算する。

本方法で本発明の化合物の活性を評価した結果を表2にまとめて示す。

【表2】

実施例番号	血小板凝集抑制作用 IC ₅₀ (μ M)	実施例番号	血小板凝集抑制作用 IC ₅₀ (μ M)
8	305	85	0.75
15	201	88	0.73
16	403	91	1.9
31	265	97	3.4
35	7.8	101	1.8
48	7.8	109	27.9
49	8.2	112	4.5
59	0.6	118	3.6
68	6.2	122	2.7
81	4.5	125	3.1
83	3.3		

(表2)

実施例134

20 TXA₂ 受容体受容体結合実験1

New Zealand White ウサギより血液をACD液 (1.175gクエン酸ナトリウム、0.685gクエン酸、1 g Dextrose を50mlの蒸留水に溶解) を含む容器に採取し、室温にて180 × gで10分間遠心し多血小板血漿を得る。さらにこの多血小板血漿を室温にて180 × gで遠心し血小板を沈殿させる。この血小板を50mMトリス塩酸緩衝液 (pH 7.2、NaCl 0.154M含有) にて再懸濁し、再び4℃2800× gで15分間遠心する。この操作を2回繰り返して洗浄血小板を作成し、最終濃度10mg/ml (湿重量) になるように調整する。

TXA₂ のリガンドとしてはトリチウムラベルのSQ29548 ([³H] SQ29548) を用い、拮抗実験においては10mg/mlの血小板浮遊液500 μ l

- に最終濃度 3 nM の [^3H] S Q 2 9 5 4 8 を 20 μl 加えると同時に、適当な溶媒に溶かした被検薬物を 2.6 μl 加え、25°C で 60 分間インキュベーションした後、セルハープスター法によりガラスフィルター上に濾過し、フィルターを 50 mM トリス塩酸緩衝液 (3 \times 4 ml) で洗浄し、シンチレーションカウンターにて放射活性を測定し、血小板に結合した [^3H] S Q 2 9 5 4 8 の量を求める。また、飽和試験においては最終濃度 0.1 ~ 50 nM になるように [^3H] S Q 2 9 5 4 8 を 20 μl 加え、非特異的結合を見るために最終濃度 1 μM の B M 1 3 5 0 5 を 2.6 μl 加えて結合実験を実施する。[^3H] S Q 2 9 5 4 8 の結合を 50% 抑制する被検薬物の濃度を I C₅₀ 値として求める。
- 10 本方法で本発明の化合物の活性を評価した結果を表 3 にまとめて示す。

【表 3】

実施例番号	TXA ₂ 受容体 結合実験 IC ₅₀ ($\mu\text{g/ml}$)
9	0.0018
13	0.012
15	0.43
16	0.022
17	0.0008
19	0.34
24	0.0075
25	0.002
31	0.019

実施例番号	TXA ₂ 受容体 結合実験 IC ₅₀ ($\mu\text{g/ml}$)
32	0.22
33	0.037
43	0.028
46	0.24
47	1.3
51	0.078
53	0.84
103	0.0012
104	0.01

(表3)

25 実施例 1 3 5

TXA₂ 受容体結合実験 2

ヒト前腕静脈より採血した血液と、血液の 1/10 容の A C D 液 (85 mM クエン酸-3-ナトリウム、65 mM クエン酸、2% ブドウ糖) を混和後、8 ml ずつスピッツ管へと分注した。室温にて 200 x g、10 分間の遠心により得られた多血小板血漿をさ

らに1000xg、15分間遠心することにより血小板を得た。血小板は洗浄用緩衝液 (15mM 塩化ナトリウム、4.3mM リン酸二水素カリウム、5.5mM ブドウ糖、1mM EDTA二ナトリウム、10 μ M インドメタシン, pH6.5) を用いて遠心洗浄した後、融解用緩衝液 (10mM トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン、5mM 塩化マグネシウム、2mM EDTA二ナトリウム, pH7.4) 1mlを加え、液体窒素中での凍結、室温での融解を3度繰り返すことにより破碎した。さらに氷冷した5mM トリス-塩酸緩衝液を用いて3回超遠心 (40000xg, 各20分) 洗浄し、最終的に得られた沈査を血小板膜分画とした。

TXA₂受容体のリガンドとしてはトリチウムラベルのSQ29548 ([³H] SQ29548) を用いた。受容体結合反応の溶媒としては、50mM トリス-塩酸緩衝液 (5mM 塩化マグネシウム, pH7.4) を用いた。飽和試験は最終濃度3~100 nMの [³H] SQ29548 (100 μ l) と0.1mg タンパク/ml の血小板膜分画懸濁液 (100 μ l) を、25℃で30分間振盪反応させることにより行った。競合実験は、適当な溶媒に溶解後希釈した被検薬物と最終濃度10nMの [³H] SQ29548の混合溶液 (100 μ l) と0.1mg タンパク/ml の血小板膜分画懸濁液 (100 μ l) を加えて25℃で30分間振盪反応させた事により行った。反応終了後、セルハースターを用いてガラスフィルター上に膜分画を回収し、氷冷した緩衝液で洗浄した後、シンチレーションカウンターにて放射活性を測定し放射活性を測定した。受容体以外への非特異的結合は最終濃度10nMのSQ29548存在下での反応より求めた。競合実験における被験化合物のIC₅₀値及びヒル係数をシュエーダー・ヒル・プロットにより求め、受容体解離定数 (K_i値) はIC₅₀値と飽和実験により得られた [³H] SQ29548の受容体解離定数 (K_d値) から次式により求めた。

$$K_i \text{ 値} = IC_{50} \text{ 値} / [1 + (\text{放射性リガンド濃度} / K_d \text{ 値})]$$

本方法で本発明の化合物の活性を評価した結果を表4にまとめて示す。

【表 4】

実施例番号	TXA ₂ 受容体 結合実験 KI(μM)
48	7.7
68	0.31
118	3.6

(表4)

10 実施例 136

PGI₂ 受容体受容体結合実験

PGI₂ 受容体のリガンドとしてはトリチウムラベルの (1R, 2R, 3aS, 8bS) - 2, 3, 3a, 8b - テトラヒドロ - 2 - ヒドロキシ - 1 - [(E) - (3S, 4S) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 1 - オクテン - 6 - イニル] - 1 H - シクロペンタ [b] - ベンゾ

フラン - 5 - プタン酸 ([³H] APS-314d) を用いた。飽和試験は最終濃度 3 ~ 100 nM の [³H] APS-314d (100 μl) と 0.1 mg タンパク/ml の血小板膜分画懸濁液 (100 μl) を、4℃で60分間振盪反応させることにより行った。競合実験は、適当な溶媒に溶解後希釈した被検薬物と最終濃度 10nM の [³H] APS-314d の混合溶液 (100 μl) と 0.1 mg タンパク/ml の血小板膜分画懸濁液 (100 μl) を加えて 4℃で60分間振盪反応させた事により行った。反応終了後、セルハーベスターを用いてガラスフィルター上に膜分画を回収し、氷冷した緩衝液で洗浄した後、シンチレーションカウンターにて放射活性を測定し放射活性を測定した。受容体以外への非特異的結合は最終濃度 10nM のベラプロストナトリウム存在下での反応より求めた。競合実験における被験化合物の IC₅₀値及びヒル係数をシュードーヒル・プロットにより求め、受容体解離定数 (K_i 値) は IC₅₀値と飽和実験により得られた [³H] APS-314d の受容体解離定数 (K_d 値) から次式により求めた。

$$K_i \text{ 値} = IC_{50} \text{ 値} / [1 + (\text{放射性リガンド濃度} / K_d \text{ 値})]$$

本方法で本発明の化合物の活性を評価した結果を表 5 にまとめて示す。

【表 5】

実施例番号	PGI ₂ 受容体 結合実験 Ki(μM)
48	0.38
68	0.41
118	0.44

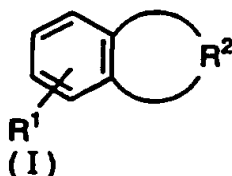
(表5)

産業上の利用可能性

本発明の化合物は強力なTXA₂受容体拮抗作用およびPGI₂受容体アゴニスト作用を有しており、TXA₂が関与する疾病の治療および予防薬として有効である。

請求の範囲

1. 一般式 (I)



[式 (I) 中、 R^1 は $-X-(CH_2)_nCOOR^3$ (式中、 X は $-O-$ 、 $-S-$ 、又は $-CH_2-$ であり、 R^3 は水素、炭素数 1 から 5 の低級アルキル、薬理学的に許容される塩を与える原子又は基であり、 n は 1 から 3 の整数を表す) で

10 あり、

R^2 は

i) $-CR^4=CR^5-O-$

ii) $-CR^5=CR^4-O-$ 、又は

iii) $-NR^4-CR^5R^6-CHR^7-$

15 (式中 R^4 は

$-(CH_2)_m-Y-R^8$

(式中、 m は 1 から 4 の整数を表す。

Y は

1) $-O-$

20 2) $-CH_2-$

3) $-S(O)_p-$ (p は 0 から 2 の整数を表す)、

4) $-CO-$

5) $-CH(OH)-$

6) $-NR^9SO_2-$

25 (式中 R^9 は

a) 水素

b) 炭素数 1 から 5 のアルキル

c) (置換されていても良い) フェニル又は

d) (置換されていても良い) フェニル基で置換された炭素数 1 から 5

のアルキルである)

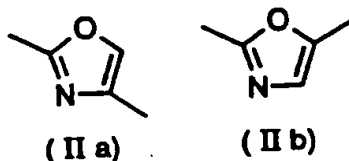
7) $-NR^9CO-$ (R^9 は前記定義に同じ)

8) $-CONR^9-$ (R^9 は前記定義に同じ)

9) $-NR^9-$ (R^9 は前記定義に同じ)

5 10) $-O-N=CR^9-$ (R^9 は前記定義に同じ) 又は

11) 式(II)



であり、

R^8 は

1) フェニル、チエニル、フリル、ナフチル又は炭素数3から8のシクロ
アルキル

15

2) 置換フェニル、置換チエニル、置換フリル又は置換ナフチル

3) (置換されていても良い) フェニル基、(置換されていても良い) チ
エニル基、(置換されていても良い) フリル基、(置換されていても
良い) ナフチル基、炭素数3から8のシクロアルキル基、フェノキシ
基から選ばれた1つ又は2つの置換基で置換された炭素数1から5の
アルキル

20

4) (置換されていても良い) フェニル基、(置換されていても良い) チ
エニル基、(置換されていても良い) フリル基、(置換されていても
良い) ナフチル基、炭素数3から8のシクロアルキル基、フェノキシ
基から選ばれた1つ又は2つの置換基で置換された炭素数2から5の
アルケニル

25

5) (置換されていても良い) フェニル基、(置換されていても良い) チ
エニル基、(置換されていても良い) フリル基、(置換されていても
良い) ナフチル基、炭素数3から8のシクロアルキル基、フェノキシ
基から選ばれた1つ又は2つの置換基で置換された炭素数3から5の

アルキニル

- 5 6) (置換されていても良い) フェニル基、(置換されていても良い) チ
エニル基、(置換されていても良い) フリル基、(置換されていても
良い) ナフチル基、炭素数3から8のシクロアルキル基、フェノキシ
基から選ばれた1つ又は2つの置換基で置換された炭素数2から8の
アルコキシアルキル
- 10 7) (置換されていても良い) フェニル基、(置換されていても良い) チ
エニル基、(置換されていても良い) フリル基、(置換されていても
良い) ナフチル基、炭素数3から8のシクロアルキル基、フェノキシ
基から選ばれた1つ又は2つの置換基で置換された炭素数1から5の
ヒドロキシアルキル
- 15 8) (置換されていても良い) フェニル基、(置換されていても良い) チ
エニル基、(置換されていても良い) フリル基、(置換されていても
良い) ナフチル基、炭素数3から8のシクロアルキル基、フェノキシ
基から選ばれた1つ又は2つの置換基で置換された炭素数2から8の
アルキルチオアルキル又は
- 20 9) (置換されていても良い) フェニル基、(置換されていても良い) チ
エニル基、(置換されていても良い) フリル基、(置換されていても
良い) ナフチル基、炭素数3から8のシクロアルキル基、フェノキシ
基から選ばれた1つ又は2つの置換基で置換された炭素数1から5の
アミノアルキル
- 25 10) $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{10}$ (R^{10} は(置換されていても良い) フェニ
ル、1つ又は2つの(置換されていても良い) フェニル基で置換され
た炭素数1から5のアルキルである) であり、
R⁵は
- 1) 水素
 - 2) 炭素数1から5のアルキル
 - 3) 炭素数1から5のヒドロキシアルキル又はアセトキシアルキル
 - 4) 1つ又は2つの(置換されていても良い) フェニル基で置換された

炭素数1から5のアルキル

5) 1つ又は2つの(置換されていても良い)フェニル基で置換された炭素数2から8のアルコキシアルキルであり、

R⁶, R⁷は水素又は、R⁶とR⁷で共有結合して二重結合を表す)である]

5 5. で表されるベンゼン縮合ヘテロ環誘導体。

2. Xが-O-である請求項1記載の化合物。

3. R²が-CR⁴=CR⁵-O-または-CR⁵=CR⁴-O-である請求項1又は2記載の化合物。

4. R²が-NR⁴-CR⁵R⁶-CHR⁷-である請求項1又は2記載の化合物。
10

5. Yが-O-又は-CH₂-である請求項1ないし4のいずれか1項記載の化合物。

6. Yが-S(O)_p-である請求項1ないし4のいずれか1項記載の化合物。

7. Yが-NR⁹SO₂-又は-NR⁹CO-である請求項1ないし4のいずれ

15 か1項記載の化合物。

8. Yが-NR⁹-又は-CONR⁹-である請求項1ないし4のいずれか1項記載の化合物。

9. 請求項1ないし8のいずれか1項記載の化合物を有効成分として含有する医薬組成物。

20 10. 請求項1ないし8記載のいずれか1項記載の化合物を有効成分として含有するトロンボキサンA₂受容体拮抗薬。

11. 請求項1ないし8のいずれか1項記載の化合物を有効成分として含有する高血圧症、血栓症、虚血性心疾患、脳循環障害、末梢循環障害、動脈硬化症、血小板機能障害、高脂血症、腎炎、喘息の治療及び予防薬。

25 12. 請求項1ないし8記載のいずれか1項記載の化合物のトロンボキサンA₂受容体拮抗薬としての用途。

13. 請求項1ないし8記載のいずれか1項記載の化合物の高血圧症、血栓症、虚血性心疾患、脳循環障害、末梢循環障害、動脈硬化症、血小板機能障害、高脂血症、腎炎、喘息の治療及び予防薬としての用途。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/00011

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ C07D209/08, 209/12, 209/14, 307/79, 307/80, 307/81,
413/06, A61K31/34, 31/40, 31/42

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ C07C209/00-96, 307/00-94, 413/00-14, A61K31/33-55

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 61-17579, A (Merk Frosst Canada, Inc.), January 25, 1986 (25. 01. 86) & EP, 165810, A & AU, 8543775, A	1 - 13
A	JP, 6-329652, A (Bayer AG), November 29, 1994 (29. 11. 94) & EP, 623607, A & AU, 9460558, A	1 - 13
PA	JP, 7-285933, A (ELI LILLY & Co.), October 31, 1995 (31. 10. 95) & EP, 675110	1 - 13

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

March 26, 1996 (26. 03. 96)

Date of mailing of the international search report

April 16, 1996 (16. 04. 96)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP 96/00011

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ C07D209/08, 209/12, 209/14, 307/79,
307/80, 307/81, 413/06, A61K31/34,
31/40, 31/42

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ C07C209/00-96, 307/00-94,
413/00-14, A61K31/33-55

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ON LINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 61-17579, A (Mark Frosst Canada, Inc.), 25. 1月. 1986 (25. 01. 86) & EP, 165810, A & AU, 8543775, A	1-13
A	JP, 6-329652, A (Bayer AG), 29. 11月. 1994 (29. 11. 94) & EP, 623607, A & AU, 9460558, A	1-13
PA	JP, 7-285933, A (ELI LILLY & Co.), 31. 10月. 1995 (31. 10. 95) & EP, 675110	1-13

☒ C 面の続きにも文献が附載されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
- 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

26. 03. 96

国際調査報告の発送日

16.04.96

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号 100
東京都千代田区森が間三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

星野 紹 英

4 C 8 2 1 7

電話番号 03-3581-1101 内線 3453